# NOTICE

SUR LES

# TITRES ET TRAVAUX

# SCIENTIFIQUES

DE




M. MAURICE NICLOUX

DOCTEUR ÈS SCIENCES, DOCTEUR EN MÉDECINE
PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ASSISTANT AU MUSÉUM NATIONAL D'HISTOIRE NATURELLE

---

PARIS

MASSON ET C^ie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

—

1910

## PREMIÈRE PARTIE

# TITRES SCIENTIFIQUES

### GRADES UNIVERSITAIRES

1893. — Bachelier ès sciences.

1893. — Diplômé de l'École de Physique et de Chimie industrielles de la Ville de Paris.

1894. — Licencié ès sciences physiques.

1900. — Docteur en médecine.

1906. — Docteur ès sciences physiques.

### FONCTIONS DANS L'ENSEIGNEMENT

1893. — Attaché comme préparateur à la Chaire de Physiologie générale du Muséum National d'Histoire naturelle.

1895. — Préparateur au Muséum National d'Histoire naturelle, Chaire de Physiologie générale.

1899. — Attaché comme chef de laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris : Clinique Tarnier.

1903. — Chef de laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris : Clinique Tarnier.

1907. — Professeur agrégé de Chimie biologique à la Faculté de Médecine de Paris.

1908. — Assistant au Muséum National d'Histoire naturelle (chaire de Physiologie générale).

## PRÉSENTATION

1908. — Présenté en seconde ligne à la Chaire de Chimie biologique de la Faculté des Sciences de l'Université de Paris, laissée vacante par le décès de M. Duclaux.

## DISTINCTIONS HONORIFIQUES. SOCIÉTÉS SAVANTES. PRIX

1900. — Officier d'Académie.

1904. — Reçu par la « British Association for the Advancement of Sciences », à Cambridge.

1906. — Reçu par la « British Medical Association », à Toronto (Canada).

1907. — Officier de l'Instruction publique.

1907. — Chevalier du Mérite agricole.

---

1903. — Membre de la Société chimique.

1904. — Membre titulaire de la Société de Biologie.

1905. — Membre titulaire de la Société d'Hygiène alimentaire et d'Alimentation rationnelle de l'homme.

---

Lauréat de l'Institut. Académie des Sciences :

1900. — Prix Philippeaux.
1907. — Prix Montyon (Physiologie).

Lauréat de l'Académie de Médecine :

1906. — Prix Buignet.
1908. — Prix Campbell-Dupierris.

Lauréat de la Société de Biologie :

1900. — Prix Godard.

# DEUXIÈME PARTIE

# TRAVAUX SCIENTIFIQUES

## INDEX CHRONOLOGIQUE

Chaque publication est suivie d'un nombre entre crochets qui indique la page où elle est analysée.

Pour simplifier l'indication bibliographique, j'emploierai les abréviations : *Comptes Rendus* et *Société de Biologie* pour *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* et *Comptes Rendus hebdomadaires de la Société de Biologie.*

### 1896

1. — **Dosage de l'alcool éthylique dans des solutions où cet alcool est dilué dans des proportions comprises entre 1/500 et 1/3.000.** — *Société de Biologie*, 1896, 10e s., t. III, p. 841. [32]

2. — **Remarques snr le dosage de l'alcool éthylique.** — *Société de Biologie*, 1896, 10e s., t. III, p. 1126. [32]

### 1897

3. — **Sur la décomposition du chloroforme dans l'organisme.** (En collaboration avec M. Desgrez.) — *Comptes Rendus*, 1897, t. CXXV, p. 973. [63]

4. — **Sur le dosage de petites quantités de glycérine.** — *Société de Biologie*, 1897, 10e s., t. IV, p. 274; *Bulletin de la Société chimique*, 1897, 3e s., t. XVII, p. 455. [39]

5. — **Sur le dosage de petites quantités de glycérine.** (Réponse à MM. Bordas et de Raczkowsky.) — *Société de Biologie*, 1897, 10e s., t. IV, p. 698. [39]

6. — **Sur la distillation des mélanges très dilués d'alcool et d'eau. Application au dosage de l'alcool dans des solutions n'en renfermant que de 1/3.000 à 1/10.000.** (En collaboration avec M. Bauduer.) — *Bulletin de la Société chimique*, 1897, 3e s., t. XVII, p. 424. [34]

7. — **Dosage de petites quantités d'alcool méthylique, d'aldéhyde formique, d'acide formique.** — *Bulletin de la Société chimique*, 1897, 3e s., t. XVII, p. 839. [37]

8. — **Sur le dosage de petites quantités d'alcool et de glycérine.** — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1897, 6e s., t. V, p. 424-427. [32]

## 1898

9. — **Sur la décomposition partielle du chloroforme dans l'organisme.** (En collaboration avec M. Desgrez) — *Comptes Rendus*, 1898, t. CXXVI, p. 758; *Société de Biologie*, 1898, 10e s., t. V, p. 274. [63]

10. — **Recherches sur un mode de décomposition partielle du chloroforme dans l'organisme. Production d'oxyde de carbone dans l'organisme.** (En collaboration avec M. Desgrez.) — *Archives de Physiologie*, 1898, 5e s., t. X, p. 377-386. [63]

11. — **Dosage chimique de l'oxyde de carbone contenu dans l'air même à l'état de traces.** — *Comptes Rendus*, 1898, t. CXXVI, p. 746; *Société de Biologie*, 1898, 10e s., t. V, p. 256. [47]

12. — **Sur l'oxyde de carbone contenu normalement dans le sang.** — *Comptes Rendus*, 1898, t. CXXVI, p. 1526. [49]

13. — **Influence de l'asphyxie sur la teneur du sang en oxyde de carbone. Production d'oxyde de carbone dans l'organisme.** — *Comptes Rendus*, 1898, t. CXXVI, p. 1595; *Société de Biologie*, 1898, 10e s., t. V, p. 598. [49]

14. — **Sur l'oxyde de carbone contenu normalement dans le sang. Influence de l'asphyxie sur la teneur en oxyde de carbone. Production de ce composé dans l'organisme.** — *Archives de Physiologie*, 1898, 5e s., t. X, p. 434-444. [49]

15. — **Dosage chimique de petites quantités d'oxyde de carbone dans l'air.** — *Annales de Chimie et de Physique*, 1898, 7e s., t. XIV, p. 565-575. [47]

## 1899

16. — **Sur le passage de l'alcool ingéré de la mère au fœtus, en particulier chez la femme.** — *Société de Biologie*, 1899, t. LI, p. 980. [95]

17. — **Sur le passage de l'alcool ingéré dans le lait chez la femme.** — *Société de Biologie*, 1899, t. LI, p. 982. [104]

## 1900

18. — **Passage de l'alcool ingéré dans quelques liquides de l'organisme (lymphe, salive, bile, liquide pancréatique, urine, liquide céphalo-rachidien, liquide amniotique).** — *Société de Biologie*, 1900, t. LII, p. 620. [38]

19. — **Dosage comparatif de l'alcool dans le sang de la mère et du fœtus et dans le lait après ingestion dans l'estomac. Remarques sur le dosage de l'alcool dans le sang et dans le lait.** — *Comptes Rendus*, 1900, t. CXXX, p. 855; *Société de Biologie*, 1900, t. LII, p. 295 et 297. [104]

20. — **Passage de l'alcool ingéré de la mère au fœtus. Passage de l'alcool ingéré dans le lait.** — *L'Obstétrique*, 1900, t. V, p. 97-113. [95] et [104]

21. — **Passage de l'alcool ingéré dans quelques glandes et sécrétions génitales.** — *Société de Biologie*, 1900, t. LII, p. 622. [96]

22. — **Recherches expérimentales sur l'élimination de l'alcool dans l'organisme. Détermination d'un « alcoolisme congénital ».** — *Thèse de doctorat en médecine*, 1 vol., 68 p., Paris, 1900, O. Doin, éditeur. [96]

## 1901

23. — **Sur la capacité respiratoire du sang du fœtus à diverses périodes de la vie fœtale.** — *Société de Biologie*, 1901, t. LIII, p. 120. [102]

24. — **Sur la présence de l'oxyde de carbone dans le sang du nouveau-né.** — *Comptes Rendus*, 1901, t. CXXXII, p. 1501; *Société de Biologie*, 1901, t. LIII, p. 611. [98]

25. — **Passage de l'oxyde de carbone de la mère au fœtus.** — *Comptes Rendus*, 1901, t. CXXXIII, p. 67; *Société de Biologie*, 1901, t. LIII, p. 711. [99]

26. — **Sur l'oxyde de carbone du sang.** — *Société de Biologie*, 1901, t. LIII, p. 953 [50]

27. — **Sur la dissociation de l'hémoglobine oxycarbonée mise au contact d'un milieu vivant.** — *Société de Biologie*, 1901, t. LIII, p. 955. [100]

## 1902

28. — **Le fer dans le sang des nouveau-nés.** (En collaboration avec M. G. Van Vyve.) — *Société de Biologie*, 1902, t. LIV, p. 581. [103]

29. — **Sur le passage de l'alcool dans le liquide amniotique.** — *Société de Biologie*, 1902, t. LIV, p. 754; *Bulletin de la Société d'Obstétrique de Paris*, 1902, p. 259. [98]

30. — **L'oxyde de carbone dans le sang des animaux isolés en mer.** — *Société de Biologie*, 1902, t. LIV, p. 1167. [50]

31. — **L'oxyde de carbone dans le sang des poissons.** — *Société de Biologie*, 1902, t. LIV, p. 1169. [50]

## 1903

32\. — **Dosage et analyse organique simplifiée de très petites quantités de glycérine pure.** — *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 221; *Bulletin de la Société chimique*, 1903, 3e s., t. XXIX, p. 245. [39]

33\. — **Sur l'entraînement de la glycérine par la vapeur d'eau.** — *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 282; *Bulletin de la Société chimique*, 1903, 3e s., t. XXIX, p. 283. [41]

34\. — **Méthode de dosage de la glycérine dans le sang.** — *Comptes Rendus*, 1903, t. CXXXVI, p. 559; *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 284. [41]

35\. — **Existence de la glycérine dans le sang à l'état normal.** — *Comptes Rendus*, 1903, t. CXXXVI, p. 764; *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 391. [41]

36\. — **Sur la glycérine du sang au cours : 1° du jeûne; 2° de la digestion des graisses.** — *Comptes Rendus*, 1903, t. CXXXVI, p. 1576; *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 794. [43]

37\. — **Injection intraveineuse de glycérine. Dosage dans le sang; élimination par l'urine.** — *Comptes Rendus*, 1903, t. CXXXVII, p. 70; *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 888 et t. LV, p. 890. [43]

38\. — **Ingestion de glycérine. Dosage dans le sang. Élimination par l'urine.** — *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 1014. [45]

39\. — **Sur la glycérine normale du sang.** (Réponse à M. Mouneyrat.) — *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 1229. [46]

40\. — **Sur la glycérine normale du sang.** — *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 1488. [46]

41\. — **Sur l'influence d'un certain nombre de corps réducteurs contenus dans le sang sur le dosage de la glycérine.** — *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 1696. [46]

42\. — **Sur la glycérine normale du sang.** — *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 1698. [46]

43\. — **Contribution à l'étude physiologique de la glycérine. Exposé technique des méthodes d'étude. Dosage, analyse, séparation de la glycérine. Application au dosage dans le sang et dans l'urine.** — *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1903, t. V, p. 803-819. [47]

44\. — **Contribution à l'étude physiologique de la glycérine. Glycérine normale du sang. Ses variations dans quelques conditions physiologiques et expérimentales. Injection intraveineuse et ingestion de glycérine, dosage dans le sang, élimination par l'urine.** — *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1903, t. V, p. 827-843. [47]

45\. — **Sur l'appréciation de la valeur nutritive du lait, en particulier du lait de vache.** — *Bulletin de la Société d'Obstétrique de Paris*, 1903, t. VI, p. 370.

46. — **Sur le passage de l'alcool introduit dans le liquide amniotique dans la circulation générale maternelle.** — *Bulletin de la Société d'Obstétrique de Paris*, 1903, t. VI, p. 368. [98]

47. — **Sur la dissociation de l'hémoglobine oxycarbonée au niveau des branchies.** (En collaboration avec Lucien Camus.) — *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 792. [100]

48. — **Sur l'extraction de l'oxyde de carbone du sang coagulé.** — *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 13; *Archives d'Anthropologie criminelle*, 1903, t. XVIII, p. 20-22. [51]

49. — **Deux cas d'intoxication mortelle par l'oxyde de carbone. Analyse des gaz du sang.** (En collaboration avec le professeur Lacassagne et le Dr E. Martin.) — — *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 15; *Archives d'Anthropologie criminelle*, 1903, t. XVIII, p. 22-26. [51]

50. — **Étude de l'intoxication oxycarbonée.** (En collaboration avec le professeur Lacassagne et le Dr E. Martin.) — *Archives d'Anthropologie criminelle*, 1903, t. XVIII, p. 210-227. [51]

## 1904

51. — **Sur un procédé d'isolement des substances cytoplasmiques.** — *Comptes Rendus*, 1904, t. CXXXVIII, p. 1112; *Société de Biologie*, 1904, t. LVI, p. 701. [19]

52. — **Sur le pouvoir saponifiant de la graine de ricin.** — *Comptes Rendus*, 1904, t. CXXXVIII, p. 1175; *Société de Biologie*, 1904, t. LVI, p. 702. [19]

53. — **Étude de l'action lipolytique du cytoplasma de la graine de ricin.** — *Comptes Rendus*, 1904, t. CXXXVIII, p. 1288. [19]

54. — **Étude de l'action lipolytique du cytoplasma de la graine de ricin. Action de la température.** — *Société de Biologie*, 1904, t. LVI, p. 839. [19]

55. — **Étude de l'action lipolytique du cytoplasma de la graine de ricin. Vitesse de saponification.** — *Société de Biologie*, 1904, t. LVI, p. 840. [19]

56. — **La propriété lipolytique du cytoplasma de la graine de ricin n'est pas due à un ferment soluble.** — *Comptes Rendus*, 1904, t. CXXXVIII, p. 1352; *Société de Biologie*, 1904, t. LVI, p. 868. [19]

57. — **Mécanisme d'action dn cytoplasma (lipaséidine) dans la graine en voie de germination; réalisation synthétique « in vitro » de ce mécanisme.** — *Comptes Rendus*, 1904, t. CXXXIX, p. 143; *Société de Biologie*, 1904, t. LVII, p. 84. [19]

58. — **Sur le dosage de l'alcool dans les solutions diluées.** (A propos de la note de M. Cotte.) — *Société de Biologie*, 1904, t. LVII, p. 82. [22]

59. — **Influence des proportions d'huile et d'acide sur la vitesse de saponification par la lipaséidine.** (En collaboration avec Victor Henri.) — *Société de Biologie*, 1904, t. LVII, p. 175. [20]

60. — **Sur le dosage de l'alcool dans les solutions diluées.** — *Société de Biologie*, 1904, t. LVII, p. 652. [32]

## 1905

61. — **Sur la saponification des corps gras.** (Conférence faite à la Sorbonne, Laboratoire de M. HALLER, juin 1905.) — *Revue générale des Sciences*, 1905, n° 23, p. 1029. [20]

62. — **Bemerkung zu des Mitteilung der Herrn Landsherg : « Ueher den Alkoholgehalt tierischer Organe ».** — *Zeitschrift für physiologische Chemie*, 1905, t. XLIII, p. 476. [32]

## 1906

63. — **Contribution à l'étude de la saponification des corps gras.** — *Thèse de Doctorat ès sciences physiques*. Paris, 1906, 1 vol., 76 pages, Hermann, 6, rue de la Sorbonne, éditeur. [19]

64. — **Studies on enzym action. Lipase.** — *Proceedings of the Royal Society of London*, 1906, série B, t. LXXVII, p. 434. [20]

65. **Sur le dosage de petites quantités de chloroforme.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 88. [53]

66. — **Méthode de dosage de petites quantités de chloroforme dans l'air.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 91. [53]

67. — **Méthode de dosage de petites quantités de chloroforme dans le sang ou dans un liquide aqueux quelconque.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 93. [53]

68. — **Dosages de petites quantités de chloroforme, son dosage : 1° dans l'air; 2° dans le sang ou dans un liquide aqueux quelconque, en particulier dans le sang.** — *Comptes Rendus*, 1906, t. CXLII, p. 163; *Bulletin de la Société chimique*, 1906, 3e s., t. XXXV, p. 324-330. [53]

69. — **Sur l'anesthésie chloroformique. Dosage du chloroforme dans le sang avant et pendant l'anesthésie déclarée, quantité dans le sang au moment de la mort.** — *Comptes Rendus*, 1906, t. CXLII, p. 303; *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 144. [57]

70. — **Sur l'anesthésie chloroformique. Dosage du chloroforme dans le sang après l'anesthésie pendant la période de retour.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LX. p. 147. [58]

71. — **Sur la quantité de chloroforme dans les tissus et en particulier dans le tissu adipeux au moment de la mort par cet anesthésique.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 206. [58]

72. — **Sur le dosage du chloroforme.** — 1re Réponse à M. L.-G. DE SAINT-MARTIN, *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 193; 2e réponse, *Id.*, p. 295. [53]

73. — **Teneur respective en chloroforme des globules et du plasma sanguins pendant l'anesthésie.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 248. [60]

74. — **L'anesthésie par le chloral est-elle due au chloroforme qui proviendrait de sa décomposition?** — *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 320. [60]

75. — **Passage du chloroforme de la mère au fœtus.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 373. [101]

76. — **Sur le passage du chloroforme dans le lait et quelques points particuliers de l'anesthésie chloroformique chez la chèvre.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 720. [104]

77. — **Passage du chloroforme de la mère au fœtus et du chloroforme dans le lait.** — *Bulletin de la Société d'Obstétrique*, 1906, t. IX, p. 189-195. [101] et [104]

78. — **Sur l'élimination du chloroforme par l'urine.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 1054. [61]

79. — **Estimation of the quantity of chloroform in blood and tissues. Application to the study of some points in relation to chloroform anæstehsia.** — *British Medical Journal*, 1906, n° 2399, p. 1792. [61]

80. — **Dosage de l'alcool dans le chloroforme.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 323; *Bulletin de la Société chimique*, 1906, 3e s., t. XXXV, p. 330-335. [37]

81. — **Simplification de la méthode de dosage de l'alcool dans le sang et dans les tissus.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 1034. [35]

82. — **Dosage de l'alcool dans des mélanges de vapeur d'alcool et d'air.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LXI, p. 492. [36]

83. — **Dosage de petites quantités d'éther (oxyde d'éthyle) pur.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LXI, p. 577. [71]

84. — **Méthode de dosage de petites quantités d'éther (oxyde d'éthyle) : 1° dans l'air; 2° dans le sang ou dans un liquide aqueux quelconque de l'organisme; 3° dans les tissus.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LXI, p. 606. [72]

85. — **Remarques sur le dosage de l'éther par le bichromate; séparation quantitative et dosage simultané de petites quantités d'alcool éthylique et d'éther.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LXI, p. 665. [73]

86. — **Sur l'anesthésie par l'éther. Dosage de l'éther dans le sang (artériel et veineux) au seuil de l'anesthésie, pendant l'anesthésie, au moment de la mort.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LXI, p. 728. [75]

## 1907

87. — **Sur l'anesthésie par l'éther. Élimination de l'éther contenu dans le sang après l'anesthésie pendant la période de retour.** — *Société de Biologie*, 1907, t. LXII, p. 8. [76]

88. — **Sur la quantité d'éther dans les tissus et en particulier dans le tissu adipeux au moment de la mort par cet anesthésique.** — *Société de Biologie*, 1907, t. LXII, p. 68. [77]

89. — **Teneur respective en éther des globules et du plasma sanguins pendant l'anesthésie.** — *Société de Biologie*, 1907, t. LXII, p. 160. [78]

90. — **Sur les moyens de caractériser l'éther dans le sang et les tissus lors de l'anesthésie par cette substance. L'éther se transforme-t-il en alcool dans l'organisme?** — *Société de Biologie*, 1907, t. LXII, t. 186. [73]

91. — **Sur l'anesthésie par l'éther; parallèle avec l'anesthésie chloroformique.** — *Comptes Rendus*, 1907, t. CXLIV, p. 341. [78]

92. — **Quantités de chloroforme fixées par la substance grise et par la substance blanche du cerveau au moment de la mort par cet anesthésique.** (En collaboration avec M^lle^ S. Frison.). — *Société de Biologie*, 1907, t. LXII, p. 1153. [61]

93. — **Cause des différences de fixation du chloroforme par la substance blanche et la substance grise du cerveau.** (En collaboration avec M^lle^ Frison.) — *Société de Biologie*, 1907, t. LXIII, p. 220. [62]

94. — **Modification au procédé de dosage de petites quantités de chloroforme dans le sang et dans les tissus en vue d'en augmenter la sensibilité.** — *Société de Biologie*, 1907, t. LXIII, p. 391. [55]

95. — **Dosage de petites quantités de chlorure d'éthyle pur.** — *Société de Biologie*, 1907, t. LXIII, p. 689. [79]

96. — **Dosage du chlorure d'éthyle dans le sang.** (En collaboration avec L. Camus.) — *Société de Biologie*, 1907, t. LXIII, p. 692. [79]

97. — **Le chlorure d'éthyle dans le sang au cours de l'anesthésie.** (En collaboration avec L. Camus.) — *Comptes Rendus*, 1907, t. CXLV, p. 1437; *Société de Biologie*, 1907, t. LXIII, p. 753. [80]

98. — **Élimination du chlorure d'éthyle du sang. Sa répartition entre les globules et le plasma.** (En collaboration avec L. Camus.) — *Société de Biologie*, 1907, t. LXIII, p. 792. [82]

## 1908

99. — **Passage de l'éther de la mère au fœtus.** — *Société de Biologie*, 1908, t. LXIV, p. 329. [102]

100. — **Passage de l'éther dans le lait.** — *Société de Biologie*, 1908, t. LXIV, p. 347. [106]

101. — **Dosage du protoxyde d'azote : 1° pur; 2° mélangé à l'air ou l'oxygène; 3° dans le sang.** — *Société de Biologie*, 1908, t. LXIV, p. 450. [86]

**102. — Quantité de protoxyde d'azote dans le sang au seuil de l'anesthésie, pendant l'anesthésie confirmée, au moment de la mort.** — *Société de Biologie*, 1908, t. LXIV, p. 502. [88]

**103. — Élimination du protoxyde d'azote. Répartition entre les globules et le plasma au moment de l'anesthésie.** — *Société de Biologie*, 1908, t. LXIV, p. 554. [87]

**104. — Le chlorure d'éthyle dans les tissus pendant l'anesthésie et au moment de la mort.** (En collaboration avec Lucien Camus.) — *Société de Biologie*, 1908, t. LXIV, p. 665. [83]

**105. — Le chlorure d'éthyle dans le sang au cours de l'anesthésie, sa pénétration, sa répartition, son élimination.** (En collaboration avec Lucien Camus.) — *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1908, t. X, p. 76-88. [85]

**106. — Le chlorure d'éthyle dans les tissus pendant l'anesthésie et au moment de la mort, et spécialement dans le système nerveux.** (En collaboration avec Lucien Camus.) — *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1908, t. X, p. 844-851. [85]

## 1909

**107. — Sur le sort du chloroforme dans l'organisme.** — *Société de Biologie*, 1909, t. LXVII, p. 274; *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1909, t. XI, p. 576-589. [64]

**108. — Étude d'ensemble sur le passage des substances chimiques de la mère au fœtus. Mécanisme de ce passage.** — *L'Obstétrique*, 1909. Nouvelle série, t. II, p. 840-865. [106]

## 1910

**109. — Essai de neutralisation des sels de plomb au niveau des centres nerveux.** (En collaboration avec Jean Camus.) — *Société de Biologie*, 1910, t. LXVIII, p. 512. [113]

**110. — Contribution à l'étude de la digestion des graisses dans les différents segments du tube digestif.** (En collaboration avec Jean Camus.) — *Société de Biologie*, 1910, t. LXVIII, p. 619. [30]

**111. — Digestion intra-gastrique des graisses sous l'influence de la lipaséidine.** (En collaboration avec Jean Camus.) — *Société de Biologie*, 1910, t. LXVIII, p. 680. [30]

**112. — Digestion des graisses dans l'intestin grêle et dans le rectum en présence de la lipaséidine.** (En collaboration avec Jean Camus.) — *Société de Biologie*, 1910, t. LXVIII, p. 712. [30]

**113. — Sur un mode d'arrêt intégral de la vapeur de chloroforme dans l'air et son dosage ultérieur.** — *Bulletin de la Société chimique*, 1910, 4e s., t. VII, p. 561-567. [56]

114. — **Sur le sort du chloroforme dans l'organisme. Méthode expérimentale permettant l'étude de cette question.** — *Société de Biologie*, 1910, t. LXVIII, p. 805. [64]

115. — **Décomposition du chloroforme dans l'organisme.** — *Société de Biologie*, 1910, t. LXVIII, p. 822. [64]

116. — **Digestion et absorption des graisses en présence de la lipaséidine chez les animaux atteints de lésions du pancréas et des voies biliaires.** (En collaboration avec Jean Camus.) — *Société de Biologie*, 1910, t. LXVIII, p. 864. [30]

117. — **Sur un certain nombre de faits relatifs à la décomposition du chloroforme dans l'organisme.** — *Société de Biologie*, 1910, t. LXVIII, p. 1121. [68]

118. — **Décomposition du chloroforme dans l'organisme.** — *Comptes Rendus*, 1910, t. CL, p. 1260. [64]

119. — **Sur les produits de décomposition du chloroforme dans l'organisme** — *Comptes Rendus*, 1910, t. CL, p. 1777. [68]

120. — **Décomposition du chloroforme dans l'organisme.** — *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1910, t. XII, p. 657-672. [65]

121. — **Les produits de décomposition du chloroforme dans l'organisme.** — *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1910, t. XII, p. 681-695. [68]

## OUVRAGE

122. — **Les anesthésiques généraux au point de vue chimico-physiologique.** — 1 vol. in-8° jésus, 213 p., 30 fig., 1908. Paris, O. Doin, éditeur. [89]

# EXPOSÉ ANALYTIQUE

## APERÇU GÉNÉRAL

Les travaux dont je vais faire l'exposé ont été entrepris, pour leur plus grande partie, dans le laboratoire de Physiologie générale du Muséum National d'Histoire naturelle, où j'entrai en octobre 1893, il y a donc dix-sept années.

C'est dans ce milieu même, tout imprégné, si j'ose dire, des enseignements de Claude Bernard, — conséquence inévitable et toute naturelle de l'admiration profonde, véritable culte que lui vouait son élève : mon regretté maître, le professeur Gréhant, — que s'est déroulée ma vie scientifique. Je dois ajouter que de 1899 à 1907, j'ai trouvé à la Faculté de Médecine, dans le laboratoire de la clinique Tarnier, près d'un maître non moins regretté, le professeur Budin, des ressources dont j'ai amplement profité.

Mes notes et mémoires originaux répartis dans les divers recueils scientifiques, principalement dans les *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* et de la *Société de Biologie*, dans le *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, sont aujourd'hui au nombre de 122, parus sans interruption chaque année depuis 1896, fruit du travail régulier et soutenu auquel je me suis toujours astreint.

Je caractériserai cette œuvre scientifique en quelques lignes.

Qu'il s'agisse d'enseignement et plus encore du travail de laboratoire, la spécialisation des sciences, je dirai même la spécialisation de certaines branches d'une même science, devient — par le fait même de l'abondance de la production scientifique universelle — une règle presque générale.

Aussi ne s'étonnera-t-on pas de trouver que toutes mes recherches relèvent d'un domaine particulier à la fois chimique et physiologique.

C'est la conséquence logique d'ailleurs, d'une éducation chimique acquise à l'École de Physique et de Chimie de la Ville de Paris[1], orientée ensuite vers la physiologie et la médecine, tant au Muséum d'Histoire naturelle qu'à la Faculté de Médecine.

Je viens de dire que mes recherches relèvent d'un domaine à la fois chimique et physiologique; je tiens à compléter ma pensée en ajoutant : chimique par les moyens, physiologique quant au fond et aux résultats. Ces résultats d'ordre physiologique ont même quelquefois intéressé directement la médecine et les cliniciens, et ainsi, ils ont revêtu un caractère pratique et utilitaire dont j'ai tout lieu de me louer. Un exemple le montrera clairement.

J'ai indiqué le premier en 1896 un procédé de dosage, aujourd'hui classique, de petites quantités d'alcool éthylique : c'est là un travail purement chimique. Mais les études suivantes que j'ai successivement poursuivies : passage de l'alcool ingéré dans le sang, fixation par les tissus, sort dans l'organisme, passage de la mère au fœtus, dans les glandes et sécrétions génitales, dans les liquides et humeurs de l'organisme, dans le lait, sont entièrement du domaine de la physiologie; une partie, celle qui concerne l'alcoolisme de l'embryon, dès sa conception et pendant son évolution, « l'alcoolisme congénital », est du domaine de la clinique.

L'idée directrice qui a présidé à mes travaux apparaît donc bien nette; convaincu, ce qui d'ailleurs n'est plus à démontrer, que les techniques nouvelles ont une importance capitale dans les sciences expérimentales, je me suis efforcé d'établir en vue de l'application bien précise à la physiologie et à la chimie physiologique une série de méthodes analytiques concernant le dosage de substances dont l'étude, dans ces domaines, présentait un intérêt évident.

A vrai dire, ce ne fut pas quelquefois sans de réelles difficultés, car pour répondre au but que je m'étais proposé, ces méthodes devaient satisfaire à un certain nombre de conditions imposées par les exigences toutes spéciales de l'expérimentation physiologique. Je n'insisterai pas, mais qu'il me suffise de signaler les faits suivants : une substance étrangère circule dans le sang, se fixe sur les tissus, y apporte les modifications les plus profondes et cela en général à doses presque infimes; d'autre part, les volumes de liquides de l'organisme, le poids des tissus sont essentiellement limités; or, le dosage est fonction de ces deux facteurs et à la faiblesse du premier on ne peut suppléer par l'augmentation du

1. Je signale que cette école est brillamment représentée dans l'enseignement supérieur par les titulaires des chaires : de Chimie à la Sorbonne, de Physique générale et expérimentale au Collège de France, de Toxicologie à l'École supérieure de Pharmacie, de Chimie industrielle au Conservatoire des Arts et Métiers.

second. Dès lors, la condition d'instituer une méthode d'estimation de petites quantités *et de petites quantités seulement* apparaît dans ce cas particulier comme une nécessité inéluctable.

Tels sont l'esprit, la méthode, les moyens qui ont présidé à mes recherches sur les anesthésiques généraux, dont je vais reparler, sur l'alcool, la glycérine, l'oxyde de carbone; on les trouvera résumées à leur place dans cet exposé, mais je puis déjà dire que celles concernant les deux dernières substances ont abouti à la démonstration de la présence normale de la glycérine dans le sang et à l'étude approfondie de l'oxyde de carbone normal du sang.

Mes recherches sur les anesthésiques généraux : chloroforme, éther, chlorure d'éthyle, protoxyde d'azote commencées en 1905 constituent, je crois, au point de vue chimico-physiologique auquel je me suis placé, une étape dans l'histoire des anesthésiques, non seulement par tout un ensemble de données numériques nouvelles là où la science n'en possédait que quelques-unes, mais encore et surtout, par la mise au point de méthodes de dosage simples, rapides, d'une exactitude parfois très remarquable, comme dans le cas du chloroforme, applicables à toutes les conditions de l'expérimentation physiologique, et qui, à n'en pas douter, pourront servir de bases à de nouvelles recherches sur le phénomène si important de l'anesthésie. J'ajoute que tout récemment, grâce à ces méthodes, j'ai pu établir le fait important d'une décomposition considérable du chloroforme dans l'organisme et déterminer les produits qui résultent de cette décomposition.

Les échanges matériels, au niveau du placenta, le passage d'un certain nombre de substances : alcool, oxyde de carbone, chloroforme, éther, de la mère au fœtus et l'étude du mécanisme même de ce passage que je me permettrai d'exposer assez longuement; l'origine du liquide amniotique, la fixation d'un certain nombre de données concernant la statique du fœtus humain, le passage de l'alcool, du chloroforme, de l'éther dans le lait constituent une série de travaux entrepris en partie à la clinique Tarnier, dans des conditions où bien souvent les ressources cliniques m'ont apporté de précieux moyens d'investigation.

Mes recherches sur la saponification des corps gras, poursuivies pendant près de quatre années, ne rentrent pas dans le cadre des travaux précédents, elles ont fait l'objet de ma thèse de doctorat ès sciences; j'y insisterai particulièrement et je les exposerai tout d'abord dans cette notice.

Dès 1903, abordant un problème de physiologie végétale alors soulevé par l'étude à ce moment très incomplète de la saponification diastasique des corps gras, j'ai eu la satisfaction d'isoler et d'étudier le premier une substance : le cytoplasme de la graine de ricin, douée d'un pouvoir hydrolysant considérable.

L'étude détaillée de la saponification : action de la température, vitesse de la réaction, action des produits de la réaction, etc., etc., m'a montré que ce corps possédait cette propriété curieuse de présenter tous les caractères d'un ferment soluble, sauf la solubilité, et méritait réellement cette antonymie de ferment *soluble insoluble*.

Au cours de cette année, en collaboration avec J. Camus, nous avons étudié l'influence favorisante très nette de ce cytoplasma sur la digestibilité des matières grasses *in vivo* dans des conditions très variées.

Ainsi la division de mes travaux découle tout naturellement des remarques et des considérations générales que je viens d'exposer.

Elle comprendra quatre chapitres :

*I. — Recherches de physiologie végétale et de chimie physiologique sur la saponification des corps gras. Recherches sur la digestion et l'absorption des graisses.*

*II. — Recherches de physiologie animale et de chimie physiologique sur l'alcool, la glycérine, l'oxyde de carbone.*

*III. — Les anesthésiques généraux : chloroforme, éther, chlorure d'éthyle, protoxyde d'azote. Etude physiologique et chimico-physiologique. Etude comparée et mécanisme d'action.*

*IV. — Recherches physiologiques et chimico-physiologiques sur le fœtus, le placenta, la glande mammaire. Etude du mécanisme du passage des substances chimiques de la mère au fœtus.*

---

# CHAPITRE PREMIER

## RECHERCHES DE PHYSIOLOGIE VÉGÉTALE ET DE CHIMIE PHYSIOLOGIQUE SUR LA SAPONIFICATION DES CORPS GRAS.
## RECHERCHES SUR LA DIGESTION ET L'ABSORPTION DES GRAISSES

### I. — SAPONIFICATION DES CORPS GRAS

**Contribution à l'étude de la saponification des corps gras.** — *Thèse de Doctorat ès sciences physiques.* Paris, 1906, 1 vol., 76 pages, Hermann, 6, rue de la Sorbonne, éditeur.

**Sur un procédé d'isolement des substances cytoplasmiques.** — *Comptes Rendus*, 1904, t. CXXXVIII, p. 1112; *Société de Biologie*, 1904, t. LVI, p. 701.

**Sur le pouvoir saponifiant de la graine de ricin.** — *Comptes Rendus*, 1904, t. CXXXVIII, p. 1175; *Société de Biologie*, 1904, t. LVI, p. 702.

**Étude de l'action lipolytique de la graine de ricin.** — *Comptes Rendus*, 1904, t. CXXXIII, p. 1288.

**Étude de l'action lipolytique du cytoplasma de la graine de ricin. Action de la température.** — *Société de Biologie*, 1904, t. LVI, p. 839.

**Étude de l'action lipolytique du cytoplasma de la graine de ricin. Vitesse de saponification.** — *Société de Biologie*, 1904, t. LVI, p. 840.

**La propriété lipolytique du cytoplasma de la graine de ricin n'est pas due à un ferment soluble.** — *Comptes Rendus*, 1904, t. CXXXVIII, p. 1352; *Société de Biologie*, 1904, t. LVI, p. 868.

**Mécanisme d'action du cytoplasma (lipaséidine) dans la graine en voie de germination; réalisation synthétique « in vitro » de ce mécanisme.** — *Comptes Rendus*, 1904, t. CXXXIX, p. 143; *Société de Biologie*, 1904, t. LVII, p. 84.

**Influence des proportions d'huile et d'acide sur la vitesse de saponification par la lipaséidine** (En collaboration avec M. Victor Henri). — *Société de Biologie*, 1904, t. LVII, p. 175.

**Sur la saponification des corps gras.** — *Revue générale des Sciences*, 1905, n° 23, p. 1029 (Conférence faite à la Sorbonne, Laboratoire de M. Haller, juin 1905).

**Studies on enzym action. Lipase.** — *Proceedings of the Royal Society of London*, 1906, série B, t. LXXVII, p. 454.

Ma thèse de Doctorat ès sciences physiques : « *Contribution à l'étude de la saponification des corps gras* », réunit l'ensemble des travaux que j'ai poursuivis pendant plusieurs années sur l'action lipolytique si remarquable de la graine de ricin. Comme il serait moins facile, étant donné le caractère d'unité de ces recherches, d'en faire l'exposé en développant à la suite les unes des autres la série de notes dont on trouve plus haut la nomenclature, je préfère en donner ici le résumé en les considérant comme une question unique.

## I. — Historique.

Ce sont les remarquables travaux de Chevreul qui ont établi le mécanisme de l'action des alcalis, de la potasse par exemple, sur un corps gras, huile ou graisse; l'acide gras se combine avec l'alcali pour donner un véritable sel : le savon et la glycérine est mise en liberté.

La synthèse des corps gras à partir de leurs principes constitutifs : acides gras et glycérine, réalisée quelques années plus tard par Berthelot, a permis d'assimiler ceux-ci à de véritables éthers de la glycérine et a donné aux travaux de Chevreul la plus éclatante confirmation.

Dès lors, étant donnée la fonction alcoolique de la glycérine, la saponification des éthers de cet alcool triatomique devenait un problème peu compliqué, justifiable en tous points des procédés généraux de saponification d'un éther quelconque.

De fait, il en fut bien ainsi, et, du domaine du laboratoire, les réactions passèrent dans celui de l'industrie; en un temps relativement court, de 1825 à 1855, on vit successivement apparaître la saponification calcaire, la saponification sulfurique, la saponification à l'autoclave par l'eau à une température supérieure à 100 degrés.

Depuis cette époque, ces différents procédés de saponification sont restés à peu près les seuls employés.

Tel est donc aujourd'hui l'état de la question au point de vue essentiellement chimique.

Voyons ce qui se passait corrélativement dans un autre domaine, celui de la chimie physiologique.

En 1849, Claude Bernard découvre l'action émulsionnante et saponifiante du suc pancréatique.

En 1855, Pelouze remarque le fait important suivant. J'emprunte au mémoire paru dans les *Annales de Chimie et de Physique*, 1855, t. XLV, 3ᵉ série, p. 319-327, le propre texte de cet éminent chimiste : « Lorsque les graines et les diverses semences oléagineuses sont soumises à une division qui brise les cellules et met en contact intime les substances dont elles se composent, les corps gras neutres renfermés dans ces graines se changent en acides gras et glycérine. »

Quelle est la substance qui est la cause de la saponification? Pelouze parle d'un ferment ou d'une « matière organique quelle qu'elle soit qui en remplit le rôle » et dit avoir « vainement essayé d'isoler cette matière ».

Puis viennent les travaux de Maillot (1880), de Green (1890), de Siegmund (1890); ces auteurs, expérimentant sur la graine de ricin, n'arrivent que très difficilement à préparer des substances d'une action tout à fait limitée; enfin Connstein Hoyer et Wartenberg (1902) montrent que la graine de ricin est capable de provoquer le dédoublement de l'huile avec laquelle on la mélange intimement à la condition de réaliser dès l'origine une certaine acidité du milieu.

Tel est, très résumé, l'état de la question au moment où j'ai commencé mes propres recherches, c'est-à-dire en 1902.

On voit immédiatement que si les conditions de l'action de la graine de ricin sont nettement spécifiées, on peut dire :

1° Qu'aucune tentative d'extraction de la substance active contenue dans la graine n'a été faite, ou plus exactement que si ces tentatives ont été faites elles n'ont pas abouti ;

2° Que l'étude expérimentale de l'action de cette substance au point de vue des lois qui régissent les actions diastasiques n'est pas même ébauchée.

Ce sont ces questions, dont j'ai entrepris systématiquement l'étude, et que je vais brièvement résumer.

## II. — Tentatives d'extraction de la substance active de la graine de ricin.

### § 1. — Constitution de la graine.

Je rappelle tout d'abord l'expérience suivante qui est capitale. On prend de la graine de ricin dont on a constaté le haut pouvoir saponifiant en suivant la technique décrite par Connstein, Hoyer et Wartenberg, et on l'épuise par l'éther de pétrole ou l'éther pour en retirer l'huile ; on obtient ainsi un tourteau qui, remis en suspension dans l'huile, possède toutes les propriétés lypolytiques de la graine primitive. Or, si on prend ce tourteau et qu'on l'épuise par l'eau, l'eau salée ou autres réactifs, on constate qu'à la fois ce qui reste sur le filtre et ce qui filtre est inactif. Dès lors on comprend immédiatement le peu d'intérêt qu'il y a à suivre la voie, pourtant jusque-là si féconde, d'extraction des diastases.

Il y avait donc, dès l'origine, l'indication de rechercher la solution du problème dans une tout autre direction.

Examinons donc quelle est la constitution de la graine de ricin.

Les histologistes nous ont appris que la cellule de la graine, en dehors de l'huile incluse en grande proportion, renferme les éléments suivants : grains d'aleurone jouant le rôle de substances de réserve et un protoplasma, ou plus exactement un cytoplasma très finement granuleux au sein duquel se trouve un noyau.

### § 2. — Extraction du cytoplasma.

Voyons si une tentative de séparation de ces éléments ne conduirait pas à une extraction de la substance active.

La centrifugation était le seul procédé qui pouvait me permettre d'arriver à ce résultat ; je l'ai employée dans les conditions que je vais indiquer et suis parvenu, après quelques tâtonnements, à la séparation complète des éléments cellulaires. Voici comment il convient d'opérer.

La graine de ricin, de préférence décortiquée, est broyée ; on ajoute une huile fluide, on filtre sur tissu à maille lâche, on sépare ainsi les grosses impuretés.

L'huile filtrée qui s'écoule est trouble ; elle contient en suspension un mélange de grains d'aleurone et de cytoplasma, avec quelques fins débris de membranes cellulaires.

Reste à séparer ces composants de la cellule. Voici une méthode qui permet d'atteindre ce but.

On centrifuge l'huile additionnée ou non d'un dissolvant au moyen d'un appareil de grande puissance, et l'on obtient dans les tubes du centrifugeur, après un certain temps variable avec la fluidité du mélange et la vitesse de l'appareil, deux couches bien distinctes. L'examen microscopique de celles-ci permet de faire les constatations suivantes : la couche inférieure blanchâtre est constituée par les grains d'aleurone accompagnés par quelques débris de membranes cellulaires; la couche supérieure grisâtre n'en renferme plus ou à peu près, la vitesse de l'appareil et la différence de densité ayant eu pour effet de réunir au fond du tube les grains d'aleurone petits ou gros. Cette couche supérieure est alors presque uniquement constituée par le cytoplasma, un certain nombre de noyaux, fort petits dans le cas actuel, et quelques-uns des grains d'aleurone ayant pu échapper à la filtration et à la centrifugation.

On peut débarrasser le cytoplasma ainsi préparé de l'huile qu'il contient encore en forte proportion en ayant recours à un solvant; en centrifugeant à nouveau, on l'obtient alors à l'état sec.

§ 3. — Le cytoplasma constitue la partie active de la graine et, a l'exclusion de tous les autres éléments cellulaires, est doué du pouvoir lypolitique.

La séparation que je viens d'indiquer va permettre maintenant d'aborder par une méthode différente le problème que je m'étais posé, à savoir : la séparation de la partie active de la graine. J'ai montré que la tentative d'extraction d'une diastase, par les procédés ordinairement mis en œuvre, avait abouti à un résultat négatif; or, l'étude de l'action lipolytique des différents éléments cellulaires, séparés comme il vient d'être dit, va justement fournir la solution du problème.

Tout d'abord, pour étudier méthodiquement cette action lipolytique, il est nécessaire d'avoir un procédé de mesure qui permette de l'apprécier. A cet effet, j'ai établi une méthode de détermination de ce que j'appelle l'*activité* d'une graine (ou de toute autre substance tirée de la graine à la suite de certaines manipulations), et qui n'est autre chose que la mesure de son pouvoir saponifiant sur une huile donnée, en quantité bien déterminée, pendant un temps également donné, les conditions de l'expérience, d'ailleurs spécifiées, restant rigoureusement identiques dans tous les essais.

Dans ces conditions, si on mesure l'activité des deux éléments cellulaires séparés : grains d'aleurone et cytoplasma, on s'aperçoit que toute l'activité primitive de la graine se trouve être exclusivement concentrée sur le cytoplasma, de sorte que l'on obtient, en partant d'une graine d'une certaine activité, à séparer

d'une part, les grains d'aleurone purs, mais d'activité nulle, et, d'autre part, le le cytoplasma pur, exempt de grains d'aleurone, mais d'une activité considérable. Les deux expériences suivantes peuvent en donner une idée : le cytoplasma mis en suspension dans cinquante fois son poids d'huile de coton, en présence d'acide acétique à 6 p. 1000 (4 parties pour 10 parties d'huile), saponifie cette huile dans la proportion de 80 p. 100 environ en 30 minutes, ceci à la température de 20 degrés; en répétant la même expérience en prenant une partie de cytoplasma dans 500 fois son poids d'huile, le même résultat est obtenu en 15 heures.

## III. — Étude de l'action lipolytique du cytoplasma.

Ainsi donc, la dissociation obtenue par des moyens mécaniques, des éléments cellulaires de l'albumen de la graine de ricin, permet de localiser sur le cytoplasma l'action saponifiante si remarquable de la graine entière.

Cette action lipolytique qui s'effectue, d'une part, en présentant un maximum d'activité à la température de 35 degrés environ et qui, d'autre part, ne met en jeu que de petites quantités de cytoplasma vis-à-vis de la quantité de substance à transformer, fait penser à une action diastasique.

Dès lors, il était intéressant de se demander si les propriétés générales des diastases, si les lois qui régissent leur action, telles que nous les ont fait connaître les travaux de Duclaux, Tammann, Brown, Victor Henri, se vérifieraient en ce qui concerne l'hydrolyse des substances grasses par le cytoplasma. C'est cette étude que j'ai entreprise et qui m'a donné les résultats suivants.

### § 1. — Action de la température.

Deux cas peuvent se présenter.

*a*) Le cytoplasma *seul*, en suspension dans l'huile, subit l'action d'une température toujours croissante. On constate, dans ces conditions, une résistance très marquée à l'action de la chaleur, l'activité du cytoplasma n'est nullement modifiée entre 40 et 100°, et même pour la température de 100° maintenue pendant vingt heures.

Pour les températures supérieures à 100°, en représentant, par exemple, par 10 l'activité initiale, on trouve, après un séjour de :

| | | | |
|---|---|---|---|
| 15 minutes à 110° | 10 | 15 minutes à 130° | 1,8 |
| 15 minutes à 120° | 6,85 | 15 minutes à 150° | 1,05 |

*b*) Le cytoplasma en suspension dans l'huile, puis additionné d'eau acidifiée (acide acétique), c'est-à-dire effectuant une saponification, subit l'action d'une température régulièrement croissante. On reconnaît alors que l'élévation de température favorise l'action saponifiante jusqu'aux environs de 35°; à partir de celle-ci, l'action est retardée. La température de 55°, maintenue dix minutes, arrête la saponification.

Ces résultats correspondent à ce que nous savons des diastases chauffées, soit à l'état sec, soit en cours d'action.

### § 2. — Étude de la vitesse de saponification.

De cette étude résultent les constatations suivantes :

1° *Le cytoplasma reste comparable à lui-même* pendant toute la durée de la saponification.

2° *Action des produits de la réaction sur la vitesse de saponification.* — Toutes choses égales d'ailleurs, la glycérine et les acides gras exercent une action retardatrice.

3° *Influence de la quantité de cytoplasma sur la vitesse de saponification.* — Pour de petites quantités de cytoplasma agissant en un temps très court, la quantité d'huile saponifiée en un temps donné est proportionnelle à la quantité de cytoplasma.

4° *Loi exprimant la vitesse de saponification.* — D'après Victor Henri, toutes les conditions expérimentales restant les mêmes, on doit avoir :

$$K = \frac{1}{t} \log \frac{a}{a - x},$$

formule qui correspond, comme on le sait, à l'action hydrolysante des acides. La seule condition à remplir est donc de laisser constantes, au cours d'une expérience, les proportions relatives d'huile et d'eau.

Voici les résultats d'une expérience, faite à la température de 18° :

| Durée | Proportion d'huile saponifiée ($x$) pour 100 ($a$) | Valeur de $K \times 10^3$ |
|---|---|---|
| 30 minutes | 23,6 | 0,388 |
| 45 — | 33,1 | 0,387 |
| 60 — | 40,4 | 0,375 |
| 90 — | 54,8 | 0,382 |
| 127 — | 67,0 | 0,392 |
| 150 — | 73,2 | 0,381 |
| 210 — | 85,5 | 0,399 |
| 450 — | 94,4 | 0,278 |

La valeur de K est donc remarquablement constante dans le cas d'une saponification rapide atteignant 95 p. 100 environ en 7 h. 30.

Pour des saponifications durant vingt-quatre heures, la valeur de K baisse sensiblement en fonction du temps.

En résumé, l'action de la température, la constance d'action du cytoplasma, l'action des produits de la réaction, la proportionnalité entre la quantité de cytoplasma et la quantité d'huile saponifiée, la loi qui exprime la vitesse de saponification montrent qu'il y a parallélisme complet entre le cytoplasma et les diastases (invertine, émulsine, amylase, trypsine, maltase).

Nous allons montrer qu'une propriété inattendue (action de l'eau) distingue le cytoplasma de *toutes les diastases connues.*

## IV. — La propriété lipolytique du cytoplasma n'est pas due à un ferment soluble.

Connaissant le mode de préparation générale des diastases et ayant à ma disposition le cytoplasma de la graine, seule partie active, et, par conséquent, douée d'un pouvoir saponifiant considérable (voir plus haut), j'ai essayé de tenter la préparation du ferment soluble dont il pouvait, par exemple, être en quelque sorte le support.

A cet effet, le cytoplasma amené à l'état sec, est traité simplement par l'eau. On reconnaît alors immédiatement : 1° que le filtrat est inactif; 2° que le résidu sur filtre encore humide est inactif. Dès lors, toute propriété lipolytique ayant disparu, il est inutile de pousser plus loin les opérations.

L'eau très légèrement acide (acide acétique à 6 p. 1000) donne le même résultat; il en est de même pour la glycérine pure, l'alcool absolu ou étendu, les solutions de NaCl comprises entre 7 et 20 p. 1000, les solutions de saccharose à 5 et 50 p. 100.

Cette action particulière de l'eau, ou de l'eau très légèrement acidifiée, peut être mise en évidence par les deux expériences suivantes très faciles à réaliser :

On pèse des quantités absolument égales de cytoplasma, d'huile, d'acide acétique (N/10), et l'on fait, dans deux petits mortiers, les mélanges dans les ordres suivants :

*a*) Cytoplasma + huile + eau acidifiée;

*b*) Cytoplasma + eau acidifiée + huile.

On constate alors que le mélange *a* est le siège d'une saponification régulière; le second, *b*, ne présente pas la moindre trace de saponification.

Cette expérience comparative absolument nette montre que l'action de l'eau

enlève à l'agent lipolytique, et cela instantanément, son pouvoir hydrolysant dès qu'il n'est plus protégé par l'huile.

Comment alors la saponification qui correspond à une fixation d'eau et qui exige la présence de l'eau, peut-elle avoir lieu? On pourrait penser que cette action de l'eau pure ou légèrement acidifiée sur le cytoplasma est trop artificielle, trop brutale, et l'on peut faire l'hypothèse que c'est au cours de la saponification, par le fait de la présence de l'huile, que le ferment soluble, s'il existe, serait mis en liberté par le cytoplasma en activité.

Pour s'en rendre compte, on fait l'expérience suivante :

On met en train une saponification d'huile de coton, et lorsque 36 p. 100 environ d'huile sont dédoublés, on centrifuge la masse, dans deux tubes, à une température voisine de 30 à 35°, on obtient trois couches :

1° Une couche inférieure claire d'eau glycérineuse acide;

2° Une couche intermédiaire formée par une émulsion semi-solide, plus riche en acides gras que la couche supérieure;

3° Une couche supérieure d'huile et d'acides gras clairs.

Si l'on mélange intimement de nouveau les trois couches de l'un des tubes, la saponification reprend, donc la substance active n'est pas détruite. Dès lors, on doit retrouver celle-ci dans l'une des trois couches de l'autre tube.

A la première couche (glycérine + eau + acide), on ajoute de l'huile, il n'y a pas saponification; à la troisième (acide gras + huile), l'addition d'eau acide ne provoque pas la signification; quant à la seconde (émulsion), après addition d'huile et d'eau acide, elle devient le siège d'une saponification régulière.

Cette expérience démontre donc très nettement qu'il n'y a pas, au cours de la saponification, production d'un ferment qui pourrait se dissoudre dans l'eau, pas plus d'ailleurs que d'un principe actif soluble dans l'huile ou les acides gras.

En définitive, ces expériences, répétées un grand nombre de fois, d'une simplicité telle qu'elles ne peuvent laisser dans l'esprit aucune équivoque, entraînent les conclusions suivantes :

1° L'agent lipolytique (dont le cytoplasma n'est vraisemblablement que le support) n'est pas un ferment soluble dans l'eau; il se différencie par là des lipases actuellement connues; je propose de lui donner le nom de *lipaséidine*;

2° L'eau enlève à la lipaséidine, et cela instantanément, son pouvoir hydrolisant, dès que celui-ci n'est plus protégé par l'huile.

Enfin, j'ajouterai que, si les travaux de Buchner ont comme conséquence, quand on les généralise, de conférer aux agents chimiques un caractère de solubilité dans l'eau que l'on peut considérer comme essentiel, l'étude des propriétés du

cytoplasma montre qu'il n'en est pas ainsi et que ce caractère n'est pas spécifique. Cette généralisation trop hâtive conduit à une conception des phénomènes intracellulaires qui n'embrasse pas tous les faits d'expériences.

### V. — Application des données expérimentales exposées précédemment à l'étude de quelques points de physiologie végétale.

Il m'a paru utile de dégager de l'étude théorique que j'ai entreprise sur la lipaséidine quelques considérations d'un certain intérêt en physiologie végétale.

Depuis longtemps déjà, et surtout depuis les travaux de Muntz, l'on sait que le contenu des graines oléagineuses devient acide pendant la germination.

Quel est le mécanisme de cette décomposition de l'huile?

Nous venons de démontrer que la lipaséidine, agent lipolytique du cytoplasma, fonctionne en présence d'une petite quantité d'acide minéral ou organique, acides gras proprement dits, compris.

Si donc on fait l'hypothèse, tout à fait rationnelle, de l'intervention du cytoplasma pendant la germination, lequel doit provoquer le dédoublement des corps gras de réserve, il reste cependant à poser un point d'interrogation au sujet de l'acide qui, avec l'eau, provoquera l'émulsion, puis la saponification intracellulaire.

A défaut des acides minéraux à l'état libre, on pourrait penser que l'acidité est due aux acides gras. Mais, même avec cette hypothèse, il serait encore nécessaire de fixer l'origine des acides gras au début.

En réalité, le phénomène doit se passer plus simplement. En effet, la graine en germination dégage de l'acide carbonique et il en existe, sans nul doute, dans l'intérieur de la cellule; or, le cytoplasma (lipaséidine) isolé, en présence d'huile et d'anhydride carbonique saponifie les substances grasses et, dès lors, il n'est plus nécessaire de faire intervenir une acidité étrangère.

Les expériences qui démontrent ce fait consistent simplement à faire une émulsion constituée par l'huile étudiée, le cytoplasma et de l'eau chargée d'acide carbonique, au sein d'une atmosphère constituée par de l'acide carbonique. On trouve dans ces conditions que la saponification marche peut-être moins vite au début, mais est conduite aussi loin qu'avec l'acide acétique.

## VI. — Étude détaillée de la saponification.

Cette étude, qui ne comporte pas moins de 20 pages de mon travail d'ensemble et plusieurs centaines de dosage d'huile saponifiée par le cytoplasma, peut se résumer comme suit :

1° L'acidité absolue joue un rôle minime, la qualité de l'acide joue un rôle important;

2° Les sels acides jouissent des mêmes propriétés que les acides;

3° On peut provoquer la saponification par l'addition d'une dissolution d'un sel neutre ou d'un mélange de sels neutres en lieu et place d'une dissolution d'un acide ou d'un sel acide.

## VII. — Conclusions générales.

On peut tirer de l'ensemble des faits qui viennent d'être rapportés, quelques conclusions qui présentent, je crois, un certain intérêt :

1° *Au point de vue histologique*, en nous mettant en possession d'une méthode qui nous permet d'isoler les éléments constituants de la cellule, dans leur intégrité, cette méthode est simple, et, par là, sa généralisation nous paraît vraisemblable;

2° *Au point de vue physico-chimique*, en apportant une contribution à l'étude des phénomènes diastasiques et des lois qui régissent leur action;

3° *Au point de vue biochimique*, en nous permettant d'étudier pour la première fois un corps qui, doué de propriétés diastasiques, en diffère par un de ses caractères essentiels : action de l'eau;

4° *Au point de vue de la physiologie végétale*, en permettant de réaliser *in vitro* à partir des éléments cellulaires dissociés, les mêmes réactions qui se passent dans l'intérieur de la cellule, *in vivo*, au moment de la germination.

## II. — RECHERCHES SUR LA DIGESTION ET L'ABSORPTION DES GRAISSES

**Contribution à l'étude de la digestion des graisses dans les différents segments du tube digestif.** (En collaboration avec Jean Camus.) — *Société de Biologie*, 1910, t. LXVIII, p. 619.

**Digestion intra-gastrique des graisses sous l'influence de la lipaséidine.** (En collaboration avec Jean Camus.) — *Société de Biologie*, 1910, t. LXVIII, p. 680.

**Digestion des graisses dans l'intestin grêle et dans le rectum en présence de la lipaséidine.** (En collaboration avec Jean Camus.) — *Société de Biologie*, 1910, t. LXVIII, p. 712.

**Digestion et absorption des graisses en présence de la lipaséidine chez les animaux atteints de lésions du pancréas et des voies biliaires.** (En collaboration avec Jean Camus.) — *Société de Biologie*, 1910, t. LXVIII, p. 864.

Nous nous sommes proposés, le Dr Jean Camus et moi, d'étudier la digestion et l'absorption des graisses en employant comme adjuvant la lipaséidine, substance qui a comme substratum le cytoplasma de la graine de ricin et dont je viens de décrire la préparation et les propriétés.

Les recherches que nous avons entreprises sont toutes relatives à la digestion des matières grasses, d'abord à l'état normal, puis en la présence de cet agent lipolytique : 1° dans l'estomac; 2° dans l'intestin grêle et le rectum; 3° chez des animaux atteints de lésions du pancréas et des voies biliaires.

1° Digestion intra-gastrique des graisses sous l'influence de la lipaséidine. — Alors que les graisses, normalement, sont à peine attaquées dans l'estomac, nous avons trouvé, en faisant ingérer à l'animal une émulsion d'huile de coton, de cytoplasma de graine de ricin, et d'acide acétique étendu, que cette huile était saponifiée, après une durée de deux heures environ, dans des proportions voisines de 40 p. 100 et qui peut s'élever jusqu'à 56,5 p. 100.

L'acidité du suc gastrique n'a pas d'action empêchante, elle peut intervenir au contraire pour favoriser l'action de la lipaséidine.

2° Digestion des graisses dans l'intestin grêle et le rectum sous l'influence de la lipaséidine. — La technique était la même que précédemment. Nous

éliminions l'action digestive éventuelle du suc pancréatique, en posant une ligature sur le duodénum, au-dessous du point d'abouchement du canal de Wirsung. L'émulsion était introduite par une petite boutonnière et les dosages effectués une heure à une heure et demie après. On a trouvé :

| | |
|---|---|
| Dans l'intestin . . . . . . . . . . . . . . . . | 23 pour 100 d'huile saponifiée. |
| Dans le rectum . . . . . . . . . . . . . . . . | 27 — — |

De ces deux premières séries de recherches, on peut déjà conclure que chez l'animal normal l'action adjuvante de la lipaséidine dans les différents segments du tube digestif apparaît comme considérable. En est-il de même chez des animaux mis en état d'infériorité digestive vis-à-vis des graisses? Les recherches suivantes répondent à cette question.

3° Digestion et absorption des graisses en présence de la lipaséidine chez les animaux atteints de lésions du pancréas et des voies biliaires. — Chez un chien, on sectionne entre deux ligatures les deux canaux pancréatiques (principal et accessoire) ainsi que le canal cholédoque, et on le soumet à une alimentation grasse sans lipaséidine, puis immédiatement après avec lipaséidine; on trouve que l'absorption est passée de 15 à 62,8 p. 100, la proportion d'huile saponifiée de 45 à 72 p. 100.

Chez un autre animal atteint de lésions expérimentales de sclérose et d'atrophie du pancréas, chez lequel la période d'ingestion de matière grasse avec lipaséidine a été encadrée de deux périodes d'ingestion sans lipaséidine, les résultats ont été les suivants :

| | | |
|---|---|---|
| 1re période : sans lipaséidine . . . . . . . | Absorption : | 37,5 pour 100. |
| 2e — : avec — . . . . . . . . . | — | 63,8 — |
| 3e — : sans — . . . . . . . . . | — | 33,3 — |

Ces expériences montrent donc nettement que chez des animaux dont on a lésé expérimentalement le pancréas et les voies biliaires et dont la capacité digestive vis-à-vis des graisses est de fait très réduite, la lipaséidine est capable de relever d'une part la digestion et d'autre part l'absorption des matières grasses.

# CHAPITRE II

## RECHERCHES DE PHYSIOLOGIE ANIMALE ET DE CHIMIE PHYSIOLOGIQUE SUR L'ALCOOL ÉTHYLIQUE, LA GLYCÉRINE ET L'OXYDE DE CARBONE

### 1° RECHERCHES SUR L'ALCOOL ÉTHYLIQUE

**Dosage de l'alcool éthylique dans des solutions où cet alcool est dilué dans des proportions comprises entre 1/500 et 1/3000.** — *Société de Biologie*, 1896, 10e s., t. III, p. 841.

**Remarques sur le dosage de l'alcool éthylique.** — *Société de Biologie*, 1896, 10e s., t. III, p. 1126.

**Sur le dosage de petites quantités d'alcool et de glycérine.** — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1897, 6e s., t. V, p. 424-427.

**Sur le dosage de l'alcool dans les solutions diluées** (A propos de la note de M. Cotte). — *Société de Biologie*, 1904, t. LVII, p. 82.

**Sur le dosage de l'alcool dans les solutions diluées.** — *Société de Biologie*, 1904, t. LVII, p. 652.

**Bemerkung zu der Mitteilung des Herrn Landsberg : « Ueber den Alkoholgehalt tierischer Organe. »** *Zeitschrift für physiologische Chemie*, 1905, t. XLIII, p. 476.

[Voir aussi « Recherches expérimentales », p. 96.]

Cette méthode de dosage résout le problème suivant : Étant donnés quelques centimètres cubes d'une solution très diluée d'alcool au voisinage de 1 p. 1000, en déterminer la proportion.

Rappelons que toute autre méthode est alors inapplicable.

En effet, l'alcoomètre, pour fournir des indications suffisamment précises,

demande des solutions renfermant au minimum de 1 à 2 p. 100 d'alcool. La méthode du compte-gouttes du professeur Duclaux donne des résultats satisfaisants à partir de 0,5 p. 100 ; au voisinage de 1 p. 1000, les résultats sont douteux.

Evidemment, si l'on dispose de grandes quantités de liquides très pauvres en alcool, on peut à la rigueur prévoir la possibilité du dosage par des distillations répétées; l'opération serait pénible, mais possible. Grâce à ma méthode, au contraire, 5 centimètres cubes suffisent pour le dosage; avec 10 centimètres cubes de plus, l'opération comporte un véritable contrôle.

Elle repose sur la réaction suivante : Si dans une solution très diluée d'alcool on ajoute du bichromate de potasse et de l'acide sulfurique, l'alcool est oxydé et le bichromate réduit passe à l'état de sulfate de sesquioxyde de chrome.

Cette réaction est classique, elle était utilisée bien avant moi pour la recherche qualitative de petites quantités d'alcool, mais on n'avait pas remarqué que la réduction du bichromate, ajouté successivement en très petite quantité, est accompagnée d'un changement de teinte; en effet, dès que l'alcool est complètement oxydé, le bichromate n'entre plus naturellement en réaction, et, ce point atteint, l'excès de bichromate, aussi petit qu'il soit, et grâce à sa puissance énorme de coloration, communique, à la teinte vert-bleu franche du sulfate de sesquioxyde de chrome étendu, une teinte jaunâtre, *véritable virage* qui, indiquant la limite de la réaction, va pouvoir être utilisé pour le dosage.

La méthode devient alors extrêmement simple. On prend 5 centimètres cubes de la liqueur alcoolique (laquelle ne doit pas renfermer plus de 2 p. 1000 d'alcool), on ajoute un grand excès d'acide sulfurique (5 c. c. environ), puis le bichromate (solution à 19 grammes par litre) goutte à goutte. On chauffe légèrement entre chaque addition en agitant jusqu'au virage au vert jaunâtre.

On lit le nombre de centimètres cubes nécessaires. Soit $n$, ce nombre. On a immédiatement : Alcool absolu en centimètres cubes par centimètre cube de la solution $= \frac{n}{1.000}$ ; ou ce qui revient au même :

Alcool absolu en centimètres cubes par litre $= n$.

Si on a à sa disposition 10 centimètres cubes de plus, on fait sur deux fois 5 centimètres cubes la vérification du chiffre ci-dessus en versant directement $n$ centimètres cubes de bichromate, puis l'acide sulfurique; le tube doit être vert jaunâtre ; avec 1/10 de centimètre cube en moins le tube est vert-bleu.

Cette méthode comporte une *erreur relative* d'environ 5 p. 100, elle peut être moindre entre des mains exercées, ne dépassera jamais 10 p. 100 même pour ceux qui la pratiquent pour la première fois.

L'*erreur absolue* est de 1/10000 de centimètre cube par centimètre cube de la

solution à analyser pour les teneurs en alcool comprises entre 0,5 et 1 p. 1000, de 1/20000 de centimètre cube pour les teneurs plus faibles que 0,5 p. 1000.

Cette méthode ne convient tout naturellement que si la solution à analyser ne renferme pas d'autres matières organiques oxydables par le bichromate en dehors de l'alcool. Je dois dire tout de suite qu'il sera toujours relativement facile de faire cette démonstration. (Voir p. 96 et 97.)

Cette méthode, que j'avais imaginée à la demande de mon maître le professeur Gréhant, a été appliquée par lui à toutes ses recherches sur le dosage de l'alcool dans le sang et les tissus.

J'ai eu en outre la très grande satisfaction de la voir en même temps se diffuser dans d'autres laboratoires français et étrangers.

E. Abelous, E. Bardier et H. Ribaut, dans leur travail intitulé « Destruction et élimination de l'alcool éthylique dans l'organisme animal » (*Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 420), la qualifient de méthode élégante et exacte.

E. Friedmann, de Saint-Pétersbourg, en fait la base de son travail sur « Le sort de l'alcool dans l'organisme animal ». *Thèse* de Saint-Pétersbourg, 1902.

J'en ai fait la démonstration publique au Congrès de 1900, à la *Société de Biologie*, dans les laboratoires de MM. les professeurs Pouchet à Paris, Denigès à Bordeaux, Kossel à Heidelberg. Les laboratoires industriels l'ont mis en œuvre maintes fois.

Enfin moi-même j'en ai fait la base de mes recherches sur l'alcool.

J'ajoute pour terminer que cette méthode, qui a été essayée par un très grand nombre d'expérimentateurs à cause de sa très grande simplicité, devait fatalement subir les critiques de quelques uns; de ces critiques échelonnées sur un intervalle de temps qui compte maintenant quatorze années, pas une n'a présenté un réel intérêt, je dirai même qu'elles furent toutes injustifiées; j'ai dû, néanmoins, à chaque fois remettre les choses au point, c'est là l'objet des notes dont on trouve plus haut les indications bibliographiques et dont il est inutile de donner ici les détails.

**Sur la distillation des mélanges très dilués d'alcool et d'eau. Application au dosage de l'alcool dans des solutions n'en refermant que de 1/3000 à 1/10000.** (En collaboration avec M. Bauduer.) — *Bulletin de la Société chimique*, 1897, 3e s., t. XVII, p. 424.

L'étude de la distillation et la construction des courbes représentant la quantité d'alcool qui distille en fonction du volume distillé montrent que, pratiquement, pour de très petites quantités d'alcool, le quart du liquide distillé renferme tout l'alcool.

Cette constatation permet naturellement d'effectuer le dosage dans les solutions diluées d'alcool moindres que 1 p. 3000, pour lesquelles l'erreur relative par le dosage direct à l'aide de ma méthode prend une importance trop grande.

**Simplification de la méthode de dosage de l'alcool dans le sang et dans les tissus.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 1034.

La méthode de dosage qui a été employée dans toutes mes recherches antérieures comporte deux opérations bien distinctes :

1° Séparation de l'alcool par distillation dans le vide, au moyen de la pompe à mercure, en suivant la technique indiquée par le professeur Gréhant;

2° Dosage de l'alcool ainsi séparé par mon procédé. (Voir p. 32.)

J'ai pensé que pour rendre cette méthode éminemment pratique, il y avait peut-être intérêt à la simplifier encore davantage.

Après des essais multiples, je suis parvenu à réduire l'opération à quelques minutes (10 à 15) et à éviter, pour la séparation de l'alcool, l'emploi de la pompe à mercure. Je résume ma technique ici en quelques lignes.

Le sang est étendu de 6 à 7 fois son volume d'une solution saturée à froid d'acide picrique, on ajoute au besoin 0 gr. 5 à 1 gramme d'acide picrique en nature, on distille dans l'appareil de Schlœsing-Aubin (employé couramment dans tous les laboratoires pour la distillation de l'ammoniaque lors des dosages d'azote par la méthode de Kjeldhal); grâce à la dissolution picrique qui précipite les matières albuminoïdes du sang en donnant un précipité extrêmement fin, presque grenu, il n'y a pas la moindre production de mousse gênante. C'était là, on le comprend, le point essentiel. Dès lors, la distillation s'effectue sans le moindre à-coup, avec une régularité parfaite. Le liquide distillé est reçu dans une éprouvette graduée contenant à l'avance 5 centimètres cubes d'eau distillée dans laquelle plonge l'extrémité du tube de verre de l'appareil de Schlœsing; le distillat s'accumule donc dans l'éprouvette, et si les premières portions sont très riches en alcool elles se trouvent immédiatement diluées dans les 5 centimètres cubes d'eau mise à l'origine et on évite ainsi toute perte d'alcool par évaporation.

Dès que l'on a recueilli le 1/5 du volume total soumis à la distillation tout l'alcool est séparé, et il suffit pour finir l'opération de doser l'alcool dans le liquide clair de l'éprouvette en suivant la technique déjà décrite page 32.

Les expériences de contrôle, qui ont consisté à ajouter une quantité déterminée d'alcool à du sang normal, ont montré que la méthode était irréprochable, justifiant ainsi d'une façon complète le mode opératoire extrêmement simple qui vient d'être exposé.

**Dosage de l'alcool dans les mélanges de vapeur d'alcool et d'air.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LXI, p. 492.

Il n'est pas nécessaire d'insister beaucoup pour montrer tout l'intérêt de ce problème. Supposons en effet que l'on ait à sa disposition une méthode qui permette de doser de petites quantités d'alcool en vapeur, même diluées dans des volumes énormes d'air; du même coup, l'étude de l'élimination de l'alcool par les poumons et par la peau sera accessible à l'expérimentation, ce qui permettra d'apporter une contribution importante à l'étude de l'intéressante question du sort de l'alcool dans l'organisme.

Aussi j'y ai consacré tous mes efforts, et j'ai pu y parvenir par la méthode très simple qui consiste à faire passer l'air contenant les vapeurs d'alcool à travers des barboteurs très énergiques contenant de l'eau distillée; la vapeur d'alcool est arrêtée, et il suffit ensuite d'en faire le dosage par mon procédé au bichromate.

Tel est le principe de la méthode; l'application n'est possible qu'à la condition d'avoir à sa disposition un barboteur, non seulement puissant, mais encore pouvant laisser débiter des volumes très grands de gaz. Le barboteur de Villiers m'a donné à ce point de vue complète satisfaction. Le principe de ce barboteur est basé (comme le montrent les figures ci-dessus qui ne nécessitent aucune description complémentaire) sur la division de la bulle unique des appareils ordinaires, en un grand nombre de petites bulles qui multiplient ainsi les surfaces de contact. Pour le but spécial de mes recherches, je lui ai fait donner la forme représentée par la figure 2; les trous au nombre de 10 ont seulement 15/100 de millimètre et permettent une division extrême des bulles de gaz; l'action de l'eau pour retenir l'alcool est alors maxima. Un tel appareil peut laisser débiter 20 litres au moins par heure; il suffit d'augmenter le nombre des trous pour avoir des appareils ayant la même puissance et laissant circuler jusqu'à 60 litres de gaz et plus par heure.

Brevete S.G.D.G. J. Regnier, Constr. Déposé.

Fig. 1.

½ Gr nat

J. Regnier Paris

Fig. 2.

J'ai naturellement institué un certain nombre d'expériences de contrôle qui m'ont montré qu'en accouplant à la suite les uns des autres un certain nombre

de ces appareils et y faisant circuler de l'air chargé de vapeurs d'alcool, même en quantités infimes, on retrouve toujours *tout* l'alcool vaporisé; le premier barboteur en retient la plus grande partie, le second ce qui reste; il est de toute évidence que pour être absolument sûr de l'arrêt complet de l'alcool, le dernier, dont on se servira comme témoin, ne devra pas en contenir la moindre trace; il est toujours facile de s'arranger à ce qu'il en soit bien ainsi, en augmentant, si besoin est, le nombre des barboteurs.

Cette méthode a été appliquée par M. Gréhant à la résolution du problème dont j'ai parlé plus haut, à savoir : la proportion d'alcool éliminé par le poumon et la peau.

**Dosage de l'alcool dans le chloroforme.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 323; *Bulletin de la Société chimique*, 1906, 3e s., t. XXXV, p. 330-333.

Le chloroforme est actuellement additionné de petites quantités d'alcool dans le but d'assurer sa conservation. Aussi n'est-il pas sans intérêt d'en déterminer la proportion, ne serait-ce que dans le but d'éviter que cette addition ne dépasse certaines limites. J'ai eu d'autre part à étudier ce dosage pour mes recherches sur le dosage du chloroforme pur dont il sera question plus loin.

La méthode que j'ai imaginée, d'une technique si simple qu'elle ne demande que cinq minutes environ et n'exige aucun matériel, consiste à ajouter dans un tube à essai, à un volume déterminé de chloroforme (5 ou 10 c. c.), 20 centimètres cubes d'eau distillée. On agite violemment, puis on laisse reposer; quelques instants après, le chloroforme se rassemble au fond, l'eau s'est emparée de tout l'alcool où il suffit de l'y doser par le bichromate; la petite quantité de chloroforme dissoute dans l'eau, mais non attaquée par le bichromate, ne gêne aucunement le dosage.

**Dosage de petites quantités d'alcool méthylique, d'aldéhyde formique, d'acide formique.** — *Bulletin de la Société chimique*, 1897, 3e s., t. XVII, p. 839.

C'est la méthode de dosage de l'alcool décrite plus haut qui sert de base au dosage de ces différentes substances organiques, et c'est pourquoi je les fais figurer à cette place.

L'erreur relative et l'erreur absolue sont absolument de même ordre; les quantités de bichromate seules varient.

On verra plus loin (p. 40) comment on peut, grâce à une technique relati

vement simple, déterminer la quantité d'acide carbonique produit dans l'oxydation de ces corps par le bichromate ; comme on connaît la quantité d'oxygène consommé (par la quantité de sel employé), on possède ainsi tous les éléments du rapport $\frac{CO^2}{O^2}$, spécial pour chacune de ces substances organiques et qui pourra ainsi servir à les caractériser.

**Passage de l'alcool ingéré dans quelques liquides de l'organisme (lymphe, salive, bile, liquide pancréatique, urine, liquide céphalo-rachidien, liquide amniotique).** — *Société de Biologie*, 1900, t. LII, p. 620.

Grâce à la méthode de dosage de très petites quantités d'alcool, exposée page 32, à la fois d'une exactitude relative si grande et d'une exécution si facile, j'ai pu aborder très aisément la question du passage de l'alcool ingéré dans quelques liquides de l'organisme.

La technique très simple était la suivante :

L'alcool est introduit dans l'estomac de l'animal (chien) au moyen d'une sonde œsophagienne, sous forme d'alcool à 10 p. 100, dans des proportions variant entre 3 et 5 centimètres cubes d'alcool absolu par kilogramme.

Après un temps variable, on recueille le liquide, et on fait une prise de sang au même instant. On distille dans le vide de la pompe à mercure, dans l'appareil à distillation monté comme l'a indiqué le professeur Gréhant (voir plus haut, p. 35, la simplification que j'ai apportée depuis à cette première partie de l'opération), et on dose l'alcool dans le distillatum par ma méthode.

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant où figurent comparativement les quantités d'alcool dans le sang et le liquide étudié.

| | LYMPHE | SALIVE | SUC PANCRÉATIQUE | BILE | URINE | LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Première série.* | — | — | — | — | — | — |
| Alcool pour 100 c. c. de liquide étudié | 0,38 | 0,75 | 0,32 | 0,60 | 0,40 | 0,40 |
| Alcool pour 100 c. c. de sang | 0,38 | 0,54 | 0,36 | 0,54 | 0,45 | 0,45 |
| *Deuxième série.* | | | | | | |
| Alcool pour 100 c. c. de liquide étudié | 0,41 | 0,60 | 0,33 | 0,58 | 0,29 | 0,34 |
| Alcool pour 100 c. c. de sang | 0,40 | 0,48 | 0,45 | 0,45 | 0,30 | 0,36 |

Ainsi donc, d'une façon générale, les teneurs en alcool du sang et des liquides étudiés sont très voisines, et ce passage peut être considéré comme un mode parti-

culier d'élimination de l'alcool, et sans nul doute aussi, par le fait même de l'imprégnation active du tissu glandulaire, comme un facteur important de sa nocivité.

Pour ce qui est des expériences sur le passage de l'alcool dans le liquide amniotique, le passage de la mère au fœtus et le passage dans le lait, se reporter au chapitre IV.

## 2° RECHERCHES SUR LA GLYCÉRINE

**Sur le dosage de petites quantités de glycérine.** — *Société de Biologie*, 1897, 10e s., t. IV, p. 274; *Bulletin de la Société chimique*, 1897, 3e s., t. XVII, p. 455.

**Sur le dosage de petites quantités de glycérine.** (Réponse à MM. Bordas et de Raczkowsky.) — *Société de Biologie*, 1897, 10e s., t. IV, p. 698.

[Voir aussi les deux mémoires « *Contribution à l'étude physiologique de la glycerine...* », p. 47.]

MM. Bordas et Raczkowsky avaient songé à appliquer au dosage de la glycérine mon procédé de dosage de petites quantités d'alcool.

Toutefois le calcul, d'ailleurs exact, d'une équation d'oxydation fausse a fait qu'ils n'ont pu le réaliser.

La méthode est la même que celle décrite pour le dosage de l'alcool. L'erreur relative est de même ordre. La sensibilité est encore plus grande pour la glycérine, étant donné que c'est 1 centimètre cube d'une solution de bichromate à 19 grammes par litre qui correspond à 5 centimètres cubes d'une solution de glycérine à 0,5 p. 1.000. Pour des solutions comprises entre 0 gr. 5 et 1 gramme par litre, l'erreur absolue porte sur le 1/20 de milligramme de glycérine par centimètre cube de la solution analysée.

**Dosage et analyse organique simplifiée de très petites quantités de glycérine pure.** — *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 221; *Bulletin de la Société chimique*, 1903, 3e s., t. XXIX, p. 245.

[Voir aussi les deux mémoires de la page 47.]

La méthode repose sur la détermination du rapport $\frac{CO^2}{O^2}$ correspondant à l'oxydation de la glycérine; elle permet cette mesure en opérant sur quelques milligrammes en solution dans l'eau.

Voici comment on opère : on détermine la quantité d'oxygène consommé par la quantité de bichromate nécessaire à l'oxydation, cela grâce au virage du vert-bleu au vert-jaune du sulfate de sesquioxyde de chrome. (Voir plus haut, p. 32, le dosage de l'alcool.)

La détermination de l'acide carbonique produit se fait au moyen de l'appareil suivant (fig. 3) :

Un tube de 75 centimètres de longueur, de 2,5 centimètres de diamètre, dont le bord supérieur a été élargi et rodé, est fermé hermétiquement par une petite platine en verre de 5 centimètres de diamètre, également rodée. Le tube porte à la partie supérieure une tubulure latérale. Dans ce long tube, on introduit de l'acide sulfurique, puis au sein de cet acide et contenue dans un tube à essai, pour qu'il n'y ait pas contact, la solution glycérinée. On fait le vide par la tubulure latérale supérieure. Ceci fait, on incline légèrement et plusieurs fois le tube, de manière à mettre en contact les substances devant réagir entre elles : acide, solution glycérinée et bichromate. On complète la réaction par l'immersion dans un bain d'huile à 140°. On extrait et on recueille tous les gaz avec la pompe à mercure, puis on les porte sur la cuve profonde. Une lecture, avant et après l'introduction de potasse, donne par différence l'acide carbonique.

Fig. 3.

Les chiffres donnés par l'expérience concordent remarquablement avec les chiffres théoriques calculés.

Cette méthode est générale. Je l'ai appliquée avec succès à l'alcool méthylique, à l'aldéhyde formique, à l'acide formique; de sorte que le dosage de petites quantités de corps réducteurs ou simplement oxydables comme l'alcool éthylique, l'alcool méthylique, l'aldéhyde formique, l'acide formique, la glycérine, se trouve être très heureusement complété par une véritable analyse organique simplifiée qui donne la quantité d'oxygène consommé et d'acide carbonique produit dans la réaction, alors même que ces corps se trouvent en solutions très étendues dans l'eau.

Si donc après des séparations mettant en jeu des propriétés physiques ou chimiques de ces substances on arrive en déterminant le rapport $\frac{CO^2}{O^2}$ à établir l'identité avec le chiffre théorique prévu, pour un de ces corps, il est tout à fait légitime de considérer la substance dosée comme effectuant seule la réduction, ce qui donne toute la sécurité désirable au dosage effectué par ma méthode générale

J'en ai fait les deux applications suivantes :

1° La substance réductrice qui, dans toutes mes expériences sur l'alcool, réduit le bichromate est de l'alcool et de l'alcool seul. (Voir p. 96, 97.)

2° La substance que l'on retire du sang, après évaporation à sec et entraînement par la vapeur d'eau dans le vide, dans les conditions bien spécifiées que je vais exposer, est de la glycérine. (Voir p. 43.)

**Sur l'entraînement de la glycérine par la vapeur d'eau.** — *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 281; *Bulletin de la Société chimique*, 1903, 3e s., t. XXIX, p. 283.

[Voir aussi les deux mémoires de la page 47.]

Le fait que la glycérine est entraînée par la vapeur d'eau dans le vide a déjà été appliqué par un certain nombre d'auteurs à la séparation de la glycérine en vue de sa séparation et de son dosage ultérieur. A toutes ces méthodes, on peut faire le reproche :

1° De l'emploi d'une température supérieure à 100 degrés, qui peut avoir comme conséquence immédiate une destruction des matières organiques;

2° De l'impossibilité de contrôler la fin de l'entraînement.

La distillation dans le vide absolu de la pompe à mercure et l'emploi de la température de 100° suppriment du même coup ces deux inconvénients.

L'appareil est constitué de la façon suivante (fig. 4) :

Du ballon générateur de vapeur A, la vapeur passe dans un second ballon B, entouré d'eau bouillante, contenant le résidu soumis à l'entraînement; ce second ballon est mis en communication avec la pompe à mercure D par l'intermédiaire d'un réfrigérant C. Dans ces conditions, la vapeur circule dans le second ballon, entraîne la glycérine, le tout est condensé par le réfrigérant. et le liquide se réunit dans le récipient fixe de la pompe à mercure; on le fait passer facilement dans une burette et de là dans un récipient approprié. On concentre dans un ballon et on dose la glycérine par ma méthode. (Voir p. 39.)

**Méthode de dosage de la glycérine dans le sang.** — *Comptes Rendus*, 1903, t. CXXXVI. p. 559; *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 285.

**Existence de la glycérine dans le sang à l'état normal.** — *Comptes Rendus*, 1903, t. CXXXVI, p. 764; *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 391.

[Voir aussi les deux mémoires de la page 47.]

Le sang est débarrassé tout d'abord de ses matières albuminoïdes par précipitation acide à l'ébullition. On filtre. Le filtrat est évaporé à sec dans le vide et le

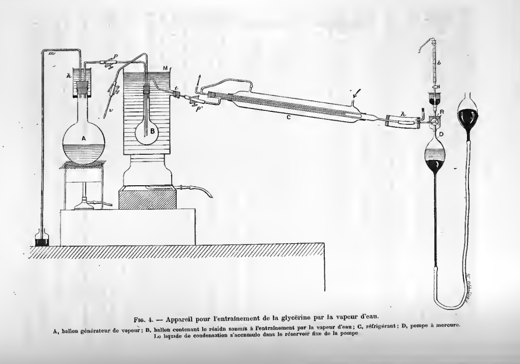



Fig. 4. — Appareil pour l'entraînement de la glycérine par la vapeur d'eau.

A, ballon générateur de vapeur ; B, ballon contenant le résidu soumis à l'entraînement par la vapeur d'eau ; C, réfrigérant ; D, pompe à mercure.
Le liquide de condensation s'accumule dans le réservoir fixe de la pompe

résidu soumis à l'entraînement par la vapeur d'eau (fig. p. 4). Dans le liquide d'entraînement on dose, après concentration, la glycérine par mon procédé. Dans ces conditions, si on ajoute à un échantillon de sang un poids connu de glycérine, on la retrouve intégralement (ceci est le résultat de vingt expériences de contrôle) avec une erreur d'environ 5 p. 100, exactitude tout à fait suffisante pour aborder avec fruit l'étude physiologique de la glycérine.

En utilisant cette technique et la méthode d'analyse organique simplifiée (p. 39) donnant la valeur du rapport $\frac{CO^2}{O^2}$, j'ai pu extraire du sang une substance qui :

1° Ne distille pas à la pression ordinaire;

2° Est entraînée par la vapeur d'eau dans le vide à 100 degrés en milieu légèrement acide, neutre ou alcalin;

3° Réduit le bichromate;

4° Demande autant d'oxygène et fournit autant d'acide carbonique que la glycérine.

Je crois pouvoir conclure que cette substance est de la glycérine.

La proportion dans le sang est : de 2 milligrammes à 2 milligr. 5 pour 100 centimètres cubes de sang chez le chien ; de 4 à 5 milligrammes pour 100 centimètres cubes de sang chez le lapin. Ces chiffres ont été confirmés par Doyon et Morel (A propos de la glycérine contenue dans le sang, *Soc. Biologie*, 1903, t LV, p. 983) et par Ramond et Flandrin (De l'absorption des graisses dans l'intestin grêle, *id.*, 1904, t. LVI, p. 169).

**Sur la glycérine du sang au cours : 1° du jeûne; 2° de la digestion des graisses. —** *Comptes Rendus*, 1903, t. CXXXVI, p. 1576; *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 794.

Ces deux états extrêmes n'amènent aucune variation dans la proportion de la glycérine normale du sang.

**Injection intraveineuse de glycérine. Dosage dane le eang; élimination par l'urine. —** *Comptes Rendus*, 1903, t. CXXXVII, p. 70; *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 888 et t. LV, p. 890.

[Voir aussi les deux mémoires de la page 47.]

1° Injection dans le sang. — Ces expériences ont démontré les faits suivants :

1° La glycérine injectée directement dans le sang en solution à 20 p. 100 en quantité correspondant à 2 grammes par kilogramme du poids de l'animal n'est suivie d'aucune réaction ;

2° La glycérine disparaît du sang avec une rapidité tout à fait extraordinaire. Voici les chiffres :

*Quantité de glycérine injectée, 2 grammes par kilogramme.*
*Durée : 30 secondes.*

| | TEMPS compté depuis la fin de l'injection | GLYCÉRINE pour 100 de sang |
|---|---|---|
| Première expérience (lapin) : | | |
| | 2 minutes | 0 gr. 37 |
| | 4 minutes 30 secondes | 0 gr. 27 |
| | 30 minutes | 0 gr. 18 |
| Autre expérience (lapin). — Mêmes conditions : | | |
| | 30 secondes après la fin de l'injection | 0 gr. 53 |
| | 5 minutes — | 0 gr. 33 |
| | 40 minutes — | 0 gr. 15 |
| Autre expérience (chienne). — Mêmes conditions : | | |
| | 30 secondes après la fin de l'injection | 0 gr. 54 |
| | 5 minutes — | 0 gr. 37 |
| | 30 minutes — | 0 gr. 21 |
| | 1 heure 30 min. — | 0 gr. 115 |
| | 6 heures — | 0 gr. 01 |

Ainsi donc, comme on le voit par l'examen des chiffres ci-dessus, la glycérine injectée dans le sang disparaît avec une rapidité très grande. A supposer qu'à l'origine la glycérine reste entièrement dans le torrent circulatoire pendant le temps très court que dure l'injection, sa proportion dans le sang serait de 3 p. 100 environ. Or, 30 secondes après la fin de l'injection, on trouve 0 gr. 5 (environ le 1/6); 5 minutes après 0 gr. 3 à 0 gr. 4 (environ le 1/10); 1 heure 30 après, 0 gr. 1 (environ le 1/30); au bout de 6 heures, on n'en trouve plus qu'une trace.

2° Élimination par l'urine. — J'ai cherché d'autre part la proportion qui s'éliminait par l'urine, et suis arrivé aux conclusions suivantes :

1° La glycérine est éliminée par l'urine en proportion qui est loin d'être négligeable; j'ai trouvé 17 p. 100 en cinq heures quarante-cinq et 27,7 p. 100 en sept heures quarante-cinq. On ne constate pas d'hémoglobinurie;

2° Il se fait au niveau du rein une sélection de la glycérine d'une intensité remarquable. Alors que dans une expérience la teneur du sang oscillait, par exemple, entre 0 gr. 38 et 0 gr. 15 p. 100 correspondant aux 30 premières minutes, l'urine éliminée contenait 3 gr. 18 p. 100 de glycérine, soit environ 10 à 20 fois plus; alors que par la suite la teneur du sang oscillait entre 0 gr. 15

et 0 gr. 025, correspondant à l'intervalle de temps compris entre 30 minutes et 2 heures, l'urine éliminée contenait 4,93 p. 100 de glycérine, soit 30 à 100 fois plus. Ce fait est intéressant, il rapproche singulièrement la glycérine de l'urée, l'épithélium rénal fonctionnant pour la glycérine du sang comme il le fait pour l'urée.

**Ingestion de glycérine, Dosage dans le sang. Elimination par l'urine.** — *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 1014.

[Voir aussi les deux mémoires de la page 47.]

Par une sonde œsophagienne on introduit la glycérine dans l'estomac de l'animal (chien) à raison de 2 grammes par kilogramme en solution étendue à 20 p. 100, puis à des intervalles de temps déterminé on recherche simultanément la glycérine dans le sang et dans l'urine.

Pour ce qui est du dosage dans le sang, les chiffres sont de même ordre que ceux relatifs à l'injection intraveineuse.

En ce qui concerne l'élimination par l'urine, il en est également de même; voici quelques chiffres.

| TEMPS | VOLUME de l'urine recueilli | QUANTITÉ de glycérine p. 100 d'urine | QUANTITÉ de glycérine éliminée |
|---|---|---|---|
| — | — | — | — |
| | c. c. | gr. | gr. |
| De 0 à 30 minutes | 196 | 0,26 | 0,509 |
| De 30 minutes à 3 h. 17 minutes | 190 | 3,26 | 6,194 |
| De 3 h. 17 minutes à 5 h. 47 minutes | 98 | 0,29 | 0,284 |

Total éliminé : 6 gr. 987 sur 28 grammes ingérés. Proportion pour 100 éliminée : 24.

Autre expérience :

| TEMPS | VOLUME de l'urine recueillie | QUANTITÉ de glycérine p. 100 d'urine | QUANTITÉ de glycérine éliminée |
|---|---|---|---|
| — | — | — | — |
| | c. c. | gr. | gr. |
| De 0 à 16 minutes | 50 | 2,70 | 1,350 |
| De 16 à 40 minutes | 66 | 3,74 | 2,468 |
| De 40 minutes à 1 h. 15 minutes | 85 | 4,29 | 3,646 |
| De 1 h. 15 minutes à 2 heures | 22 | 5,04 | 1,109 |
| De 2 heures à 3 heures | 46 | 0,066 | 0,029 |
| De 3 heures à 5 heures | 32 | 0,028 | 0,009 |

Total éliminé 8,611 sur 36 gr. 8 ingéré. Proportion pour 100 éliminée : 23,4.

Ainsi donc, comme pour l'injection intraveineuse, la glycérine disparaît du

sang très rapidement, une partie passe dans l'urine, la proportion relative de la glycérine dans l'urine est très élevée et la comparaison, au même instant, de la teneur en glycérine du sang et de l'urine met en évidence un pouvoir de sélection très intense de l'épithélium rénal pour la glycérine. La proportion éliminée est d'environ 25 p. 100. On ne constate pas d'hémoglobinurie.

**Sur la glycérine normale du sang.** (Réponse à M. MOUNEYRAT.) — *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 1229.

**Sur la glycérine normale du sang.** — *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 1488.

**De l'influence d'un certain nombre de corps réducteurs contenus dans le sang sur le dosage de la glycérine.** — *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 1696.

**Sur la glycérine normale du sang.** — *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 1698; *Bulletin de la Société chimique*, 1904, 3ᵉ s., t. XXXI, p. 653.

L'existence de la glycérine dans le sang normal a été contestée par M. Mouneyrat.

Sans entrer dans les détails de la discussion, cet auteur m'a successivement objecté.

1° Que la détermination du rapport $\frac{CO^2}{O^2}$ n'était pas suffisamment exacte lorsqu'on opère sur quelques milligrammes de substance.

Il n'en est rien, puisque l'oxygène par la quantité de bichromate est déterminé avec une erreur relative qui ne dépasse pas 5 p. 100; la détermination de l'acide carbonique est plus précise encore;

2° Que d'autres corps dans le sang peuvent provoquer la réduction observée.

Il n'en est rien, car la distillation s'effectuant en milieu très légèrement acide (acide acétique), neutre ou alcalin, ces corps ne peuvent être ni les corps à fonction acide, ni les corps à fonction basique. D'autre part, comme je l'ai démontré directement, ni la cholestérine, ni le glucose, ni le glycogène ne peuvent fournir la réduction observée; ils présentent d'ailleurs un rapport $\frac{CO^2}{O^2}$ différent de la glycérine;

3° Que la glycérine pourrait provenir, par hydrolyse possible, de substances contenues dans le sang qui la renferme à l'état de combinaison.

Il n'en est rien, car ces corps ne peuvent être, comme je l'ai démontré expérimentalement, ni les graisses, ni la lécithine, qui ne sont pas saponifiées dans le

vide, ni même les glycérophosphates. Bien plus, ces sels en solution mis au contact du sang à l'étuve à 38 degrés pendant quinze heures, dans des conditions par conséquent particulièrement favorables à l'hydrolyse, ne subissent pas la moindre saponification.

Et les conclusions de mes travaux antérieurs restent entières.

**Contribution à l'étude physiologique de la glycérine. Exposé technique des méthodes d'étude. Dosage, analyse, séparation de la glycérine. Application au dosage dans le sang et dans l'urine.** — *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1903, t. V, p. 803-819.

**Contribution à l'étude physiologique de la glycérine. Glycérine normale du sang. Ses variations dans quelques conditions physiologiques et expérimentales. Injection intraveineuse et ingestion de glycérine, dosage dans le sang, élimination par l'urine.** — *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1903, t. V, p. 827-843.

Ces deux mémoires réunissent l'ensemble de mes recherches sur la glycérine (voir page 39 et suvantes), je donne là tous les détails de la technique qui permet d'arriver au dosage de la glycérine dans le sang, ainsi que les protocoles détaillés de toutes les expériences relatives à l'injection intraveineuse de glycérine ou à son introduction dans l'organisme *per os*.

## 3° RECHERCHES SUR L'OXYDE DE CARBONE

**Dosage chimique de l'oxyde de carbone contenu dans l'air même à l'état de traces.** — *Comptes Rendus*, 1898, t. CXXVI, p. 746; *Société de Biologie*, 1898, 10e s., t. V, p. 256.

**Dosage chimique de petites quantités d'oxyde de carbone dans l'air.** — *Annales de Chimie et de Physique*, 1898, 7e s., t. XIV, p. 563-575.

La réaction de l'oxyde de carbone sur l'anhydride iodique : oxydation de CO en $CO^2$ avec mise en liberté d'iode, indiquée par Ditte (*Bull. Soc. ch.* 1870, t. I, p. 310), appliquée qualitativement par C. de la Harpe et F. Reverdin (*Bull. Soc. ch.* 1889, 3e s., t. I, p. 163) à la recherche de l'oxyde de carbone, a été mise en œuvre pour la première fois, en vue de la détermination quantitative, par le Professeur Armand Gautier, qui, le premier, indiqua la méthode à suivre pour le dosage.

La description de cette méthode fut décrite dans le travail de son élève Hélier, intitulé : « Recherches sur les combinaisons gazeuses ». *Thèse, Faculté des Sciences*. Paris, 1896. Je l'ignorai lors de ma première publication et je publiai alors la méthode basée sur la même réaction, mais différant toutefois de celle indiquée par le Professeur Armand Gautier, en ce sens que c'était l'iode, et non l'acide carbonique, qui faisait l'objet du dosage en vue de la détermination de l'oxyde du carbone.

La réaction de l'oxyde de carbone sur l'acide iodique étant complète quelle que soit la dilution de CO dans l'air, et les procédés analytiques de détermination de très petites quantités d'iode [1], 1/10 de milligramme par exemple, étant d'une précision tout à fait suffisante (au 1/100 de milligramme près), on conçoit que cette méthode puisse fournir des résultats pour lesquels l'erreur relative varie entre 5 et 10 p. 100, l'erreur absolue étant de l'ordre du 1/3 de centième de centimètre cube d'oxyde de carbone.

Dans ces conditions, 3 litres d'un mélange d'air et d'oxyde de carbone à 1 p. 100.000 sont suffisants pour un dosage, puisque la réaction fournit 1/10 de milligramme d'iode environ dont la mesure est faite au 1/100 de milligramme près.

L'appareil est extrêmement simple.

Le gaz à analyser passe à travers trois tubes en U, le premier contenant de la potasse, le second de la ponce sulfurique, le troisième de l'anhydride iodique maintenu à 150 degrés au moyen d'un bain d'huile. A la suite de ce dernier tube se trouve un tube de Will légèrement modifié, renfermant une solution de potasse. Un aspirateur fait circuler les gaz.

L'iode mis en liberté est retenu par la potasse. On le remet en liberté par l'acide sulfurique nitreux, on agite avec un volume mesuré de sulfure de carbone (5 centimètres cubes en général) lequel se colore immédiatement en rose. On compare cette teinte avec celle que l'on obtient par plusieurs essais successifs et jusqu'à égalité en mettant l'iode en liberté d'une solution titrée d'iodure de potassium à 1 p. 10.000.

Le calcul de la réaction montre que si l'on exprime en milligrammes la quantité d'iodure de potassium qui correspond à l'égalité des deux teintes, la quantité d'oxyde de carbone en centimètres cubes à 0 degré et à 760 millimètres est exprimée par la formule très simple :

$$CO = \frac{KI}{3},$$

Cette méthode a servi de base à l'étude d'un certain nombre de questions de Chimie physiologique, que je vais maintenant exposer.

1. Rabourdin : Essai de dosage de l'iode. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 1850, t. XXXI, p. 784.

**Sur l'oxyde de carbone contenu normalement dans le sang.** — *Comptes Rendus*, 1898, t. CXXVI, p. 1526.

**Influence de l'asphyxie sur la teneur du sang en oxyde de carbone. Production d'oxyde de carbone dans l'organisme.** — *Comptes Rendus*, 1898, t. CXXVI, p. 1595; *Société de Biologie*, 1890, 10e s., t. V, p. 598.

**Sur l'oxyde de carbone contenu normalement dans le sang. Influence de l'asphyxie sur la teneur en oxyde de carbone. Production de ce composé dans l'organisme.** — *Archives de Physiologie*, 1898, 5e s., t. X, p. 434-444.

L'oxyde de carbone a été signalé pour la première fois dans le sang normal par L.-G. de Saint-Martin, il faut noter cependant que cet auteur a attribué tout d'abord sa présence, dans les gaz extraits du sang par la pompe à mercure en présence d'acide acétique[1], à l'action de ce réactif sur le sang lui-même. Desgrez et moi, à la suite d'expériences sur la décomposition du chloroforme dans l'organisme sur lesquelles je reviendrai (chapitre III, p. 63) avons été amené à admettre que le sang contient normalement de l'oxyde de carbone, et L.-G. de Saint-Martin dans un second travail a complètement confirmé cette manière de voir.

En possession de la méthode de dosage de petites quantités d'oxyde de carbone qui vient d'être exposée j'ai déterminé, d'une façon précise, les quantités d'oxyde de carbone contenu dans le sang normal, dans différentes conditions.

J'ai tout d'abord fait dix-sept déterminations dans le sang de chiens vivant à Paris. Voici les chiffres obtenus pour 100 centimètres cubes de sang.

0,16; 0,16; 0,15; 0,18; 0,13; 0,14; 0,17; 0,14; 0,15; 0,13; 0,16; 0,18; 0,12; 0,13; 0,08; 0,12; 0,16.
La moyenne est de 0 c. c. 145.

Quelle est l'origine de ce gaz?

Il est évident tout d'abord, qu'aussi petite que soit la quantité d'oxyde de carbone dans l'air, et alors même qu'elle échapperait à tous les moyens d'investigation chimique, on peut admettre que cette petite quantité suffirait à expliquer les petites quantités d'oxyde de carbone trouvées dans le sang.

J'ai alors cherché à surprendre des variations dans la quantité d'oxyde de carbone du sang normal et j'ai trouvé un moyen dans l'asphyxie. Dans ces conditions, on voit la proportion de l'oxyde de carbone du sang diminuer considérablement et passer par exemple de 0 c. c. 14 pour 100 centimètres cubes à 0,06 et 0,03, ce qui représente le tiers environ de la quantité primitive.

1. Depuis plus de dix ans, j'ai substitué avec avantage l'acide phosphorique à l'acide acétique.

Or, si au moment où l'animal est à la période d'asphyxie maxima, on fait respirer l'air pur, on voit immédiatement la proportion d'oxyde de carbone reprendre sa valeur normale et cela au bout d'un temps relativement très court : quarante-cinq minutes environ.

J'ai conclu de ces expériences, étant donnée la rapidité avec laquelle la quantité d'oxyde de carbone reprend sa valeur primitive, en faveur d'une hypothèse admettant la production normale de l'oxyde de carbone dans l'organisme.

**Sur l'oxyde de carbone du sang.** — *Société de Biologie*, 1901, t. LIII, p. 953.

**L'oxyde de carbone dans le sang des animaux isolés en mer.** — *Société de Biologie*, 1902, t. LIV, p. 1167.

**L'oxyde de carbone dans le sang des poissons.** — *Société de Biologie*, 1902, t. LIV, p. 1169.

Comme suite au travail précédent, j'ai fait toute une série de recherches dans le sang d'animaux placés dans certaines conditions.

Les analyses sont toutes conduites d'une façon identique :

Extraction des gaz à 100° dans le vide en présence d'acide phosphorique et détermination de la quantité d'oxyde de carbone, par le passage des gaz dans l'appareil à acide iodique décrit page 48.

Les résultats sont les suivants :

Le sang des animaux isolés, à la campagne, renferme une quantité d'oxyde de carbone un peu inférieure à celle que l'on trouve dans le sang des animaux vivant à Paris.

Le sang des animaux isolés en mer renferme des proportions de CO très voisines de celles que l'on trouve à Paris.

Le sang des poissons renferme un gaz qui réduit l'acide iodique qui n'a pu encore être identifié complètement avec l'oxyde de carbone, mais qui, compté comme tel, serait dans le sang des poissons dans la proportion de 0 c. c. 04 environ pour 100 centimètres cubes de sang.

En définitive, la question de savoir si l'oxyde de carbone trouvé dans le sang provient de l'atmosphère ou constitue un produit normal de l'organisme, n'est pas encore résolue. Elle n'aurait reçu une sanction définitive que dans le cas d'un résultat négatif observé chez les animaux isolés en mer. On vient de voir que l'expérience a donné des résultats contraires. Toutefois, ces résultats et ceux qui font l'objet des notes précédentes tendraient à faire admettre la réalité de la seconde hypothèse.

**Sur l'extraction de l'oxyde de carbone du sang coagulé.** — *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 13; *Archives d'Anthropologie criminelle*, 1903, t. XVIII, p. 20-22.

Le sérum, s'il est coloré, est mis à part. Le caillot est placé dans un verre à expérience, dilacéré grossièrement avec des ciseaux. Le tout est jeté sur un petit carré de toile. On force, par pression développée par un mouvement de torsion, le liquide, puis les globules, à passer à travers la toile. Il ne reste plus alors sur celle-ci que la plus grande partie de la fibrine retenant une très faible proportion de globules. On lave et on tord à nouveau, jusqu'à ce que la toile et le liquide de lavage soient à peine colorés en rose. Le tout, sérum, liquide d'expression, eau de lavage, sont réunis, introduits dans un ballon vide contenant de l'acide phosphorique. Les gaz sont extraits et analysés par l'action successive des réactifs : potasse, acide pyrogallique, chlorure cuivreux.

Les expériences de contrôle démontrent l'exactitude des résultats obtenus par cette technique très simple.

**Deux cas d'intoxication mortelle par l'oxyde de carbone. Analyse des gaz du sang.** (En collaboration avec le professeur Lacassagne et le Dr E. Martin.) — *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 15; *Archives d'Anthropologie criminelle*, 1903, t. XVIII, p. 22-26.

**Étude de l'intoxication oxycarbonée.** (En collaboration avec le professeur Lacassagne et le Dr E. Martin.) — *Archives d'Anthropologie criminelle*, 1903, t. XVIII, p. 210-227.

L'étude de l'extraction de l'oxyde de carbone du sang coagulé était à peine terminée que, sur la demande du professeur Lacassagne assisté du Dr E. Martin, j'appliquais cette méthode aux deux cas suivants d'intoxication mortelle par l'oxyde de carbone.

Résumons d'abord l'observation :

Une demoiselle S..., âgée de soixante-quinze ans, habitant à Lyon deux pièces contiguës, l'une servant de chambre à coucher avec alcôve, l'autre servant de cuisine, est trouvée morte au pied de son lit, le jeudi 27 novembre 1902. Le décès est attribué à une mort subite, et l'inhumation fixée au samedi 29, à 3 heures.

Une sœur de charité vient veiller le cadavre le 29, entre 10 et 11 heures du matin. On la trouve morte, dans la cuisine, l'après-midi à 3 heures. Les témoins

font la remarque, ce jour-là, que l'orifice du fourneau de cuisine laisse échapper une fumée abondante. L'inhumation est suspendue, et les deux corps sont transportés au Laboratoire de médecine légale de Lyon aux fins d'autopsie.

C'est alors que les échantillons de sang me sont envoyés à Paris pour l'analyse.

La quantité d'oxyde de carbone pour 100 centimètres cubes de sang est :

| | |
|---|---|
| Demoiselle S. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 13 c. c. 8 |
| Sœur de charité. . . . . . . . . . . . . . . . . . . | 17 c. c. 7 |

La capacité respiratoire des deux sangs (qui renferment d'ailleurs la même proportion d'hémoglobine) est respectivement de 12 c. c. 7 pour le sang du premier cadavre, de 8 c. c. 8 pour le sang du second.

Le cadavre de la sœur présentait seul les caractères de l'intoxication oxycarbonée. Les organes ne présentaient pas la moindre lésion, par opposition à l'état pathologique des vaisseaux et des reins de la demoiselle S...

Ainsi l'analyse chimique a corroboré les constatations nécropsiques, elle a de plus mis en évidence le fait suivant :

Un organisme en état de parfaite santé succombe par l'oxyde de carbone, le sang a fixé 17 c. c. 7 de ce gaz, il peut encore fixer 8 c. c. 8 d'oxygène; un tiers de l'hémoglobine, par conséquent, était encore disponible au moment de la mort. On peut affirmer qu'à cette période de l'intoxication, ni le lapin ni le chien n'auraient succombé.

L'homme est-il plus sensible? Les analyses ci-dessus semblent le démontrer, et cette sensibilité paraît être d'autant plus grande que l'organisme est plus atteint pathologiquement. C'est le cas de la demoiselle S..., qui, ayant des lésions organiques multiples, a succombé alors que son sang pouvait encore fixer 12 c. c. 7 d'oxygène. La moitié de l'hémoglobine, par conséquent, était encore disponible pour continuer l'hématose.

Ces recherches devraient être systématiquement répétées dans les cas, relativement nombreux, d'intoxication mortelle par l'oxyde de carbone. On arriverait ainsi, par l'analyse des gaz du sang, au double point de vue de l'oxyde de carbone fixé et de l'oxygène qu'il peut encore absorber, à réunir des données numériques certaines, desquelles seules, lorsqu'elles seraient en grand nombre, on pourrait tirer des conclusions inattaquables.

---

# CHAPITRE III

## LES ANESTHÉSIQUES GÉNÉRAUX : CHLOROFORME. ÉTHER. CHLORURE D'ÉTHYLE. PROTOXYDE D'AZOTE. ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE ET CHIMICO-PHYSIOLOGIQUE. ÉTUDE COMPARÉE ET MÉCANISME D'ACTION.

### I. — LE CHLOROFORME

**Sur le dosage de petites quantités de chloroforme.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 88.

**Dosage de petites quantités de chloroforme dans l'air.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 91.

**Méthode de dosage de petites quantités de chloroforme dans le sang ou dans un liquide aqueux quelconque.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 93.

**Sur le dosage du chloroforme.** — 1re réponse à M. L.-G. de Saint-Martin, *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 193; 2e réponse, *id.*, p. 295.

**Dosages de petites quantités de chloroforme, son dosage : 1° dans l'air; 2° dans le sang ou dans un liquide aqueux quelconque, en particulier dans le sang.** — *Comptes Rendus*, 1906, t. CXLII, p. 163; *Bulletin de la Société chimique*, 1906, 3e s., t. XXXV, p. 321-330.

Dosage du chloroforme pur. — On connaît la réaction classique de Dumas :

$$CHCl^3 + 4KOH = 3KCl + HCO^2K + 2H^2O.$$

Un certain nombre d'auteurs : Chancel et Parmentier, L.-G. de Saint-Martin, Saunders, Pückner, s'en étaient servis pour doser de notables quantités de chloroforme; tous employaient le tube scellé. Je me suis demandé si cette

réaction pouvait s'appliquer aux petites quantités de chloroforme et si on pouvait éviter la complication de tube scellé. J'y suis parvenu de la façon suivante :

Le chloroforme en dissolution alcoolique et en quantité ne dépassant pas 100 milligrammes est attaqué par la potasse alcoolique simplement au réfrigérant à reflux. Dans ces conditions, l'attaque est déjà très avancée au bout de quelques minutes (80 p. 100 environ en cinq minutes), au bout d'une demi-heure elle est complète. Pour terminer le dosage, il suffit alors de déterminer la quantité de chlorure de potassium par l'un des procédés habituels. Je me suis servi de la méthode classique de Mohr : neutralisation exacte par l'acide sulfurique ou nitrique, ou mieux acidification aussi faible que possible par l'acide nitrique, puis addition de carbonate de chaux et emploi d'une solution titrée de nitrate d'argent en se servant du chromate neutre de potassium comme indicateur. La solution titrée de nitrate d'argent est à 8 gr. 535 par litre, chaque centimètre cube représente 2 milligrammes de chloroforme.

J'ai naturellement effectué un grand nombre d'expériences de contrôle pour m'assurer de l'exactitude de la méthode qui vient d'être exposée : j'ai toujours constaté une erreur en moins de 2 à 3 p. 100, cette erreur se produisant dans tous les essais, j'ai tendance à la croire systématique, d'autant plus qu'elle a été signalée antérieurement à moi et justement pour la même valeur par L. de Saint-Martin.

*Erreur.* — Un demi-dixième de centimètre cube de la solution d'argent suffit pour produire le virage; l'*erreur absolue* ne dépasse donc pas 1 dixième de milligramme de chloroforme; quant à l'*erreur relative*, elle dépend naturellement de la quantité de chloroforme, elle est de 1 p. 100 environ, la quantité de chloroforme à doser oscillant autour de 10 milligrammes, elle peut descendre à 0,2 p. 100 pour les quantités voisines de 50 milligrammes. C'est donc, comme on le voit, une méthode extrêmement sensible et d'une parfaite exactitude.

Dosage du chloroforme dans l'air. — Je viens de montrer comment on peut doser très facilement le chloroforme en dissolution dans l'alcool. Le problème du dosage de la vapeur du chloroforme dans l'air sera donc résolu si on peut l'amener tout entier à cet état.

On y parvient aisément de la façon suivante :

Le gaz qui contient la vapeur de chloroforme est dirigé à travers des barboteurs du modèle de ceux employés couramment dans l'analyse organique ou dans des barboteurs de Villiers, du modèle indiqué page 36. Le premier arrête en général tout le chloroforme, le second sert de témoin. Il suffit, pour terminer l'opération, de doser le chloroforme maintenant en dissolution dans l'alcool, d'après la technique qui vient d'être exposée.

Les expériences de contrôle, qui ont consisté à préparer dans un petit gazomètre à mercure en verre, des mélanges titrés d'air et de vapeur de chloroforme, ont montré l'exactitude parfaite de cette méthode.

Dosage du chloroforme dans le sang ou dans un liquide aqueux quelconque. — Comme précédemment, ce problème sera résolu si on peut séparer la totalité du chloroforme du liquide étudié et l'amener à l'état de dissolution dans l'alcool.

Ce double problème est solutionné avec la plus grande facilité par l'unique opération suivante.

Le sang ou le liquide étudié est additionné de cinq fois son volume d'alcool, légèrement acidifié par l'acide tartrique; on place le tout dans un ballon, et ce ballon est réuni à l'appareil de Schlœsing-Aubin. On recueille le liquide distillé (1/3 du volume total) dans une éprouvette graduée contenant, avant toute distillation, 10 centimètres cubes d'alcool à 95 degrés, dans lequel plonge la partie effilée du tube de verre de l'appareil. Comme le point d'ébullition du chloroforme est plus bas que celui de l'alcool, le point d'ébullition de l'alcool plus bas que celui de l'eau, et, de plus, l'appareil de Schlœsing fonctionnant comme un véritable appareil à distillation fractionnée, on comprend facilement que, dans ces conditions, le distillat contient tout le chloroforme dissous dans l'alcool fort, alors que la partie aqueuse du sang ou du liquide étudié reste dans le ballon avec l'excès d'alcool. Pour terminer l'opération, il suffit de suivre point pour point la technique du dosage du chloroforme pur en dissolution dans l'alcool.

Dosage du chloroforme dans les tissus. — Le tissu est coupé en menus morceaux avec des ciseaux au sein de l'alcool et traité ensuite comme le sang.

**Modification au procédé de dosage de petites quantités de chloroforme dans le sang et dans les tissus en vue d'en augmenter la sensibilité.** — *Société de Biologie*, 1907, t. LXIII, p. 391.

Cette modification a pour but d'augmenter la sensibilité du procédé de dosage indiqué précédemment. Il sera tout indiqué de l'employer lorsque la quantité absolue de chloroforme n'excédera pas 3 à 5 milligrammes, quoique cependant elle puisse s'appliquer à tous les cas.

Elle consiste essentiellement, après l'attaque au réfrigérant à reflux dans les conditions habituelles (voir plus haut p. 54), à se débarrasser de l'excès d'alcool; le volume est réduit à quelques centimètres cubes et ainsi le virage final du chromate neutre de potasse employé comme indicateur s'observe avec la plus grande rigueur.

**Sur un mode d'arrêt intégral de la vapeur de chloroforme dans l'air et son dosage ultérieur.** — *Bulletin de la Société chimique de France*, 1910, 4e sér., t. VII, p. 561-567.

Le problème que je me proposais était d'arrêter le chloroforme à l'état de vapeur dans l'air, quelle que soit sa dilution et lorsqu'il circule, dans les appareils absorbants chargés de l'arrêter, à la vitesse de 80 à 100 litres à l'heure.

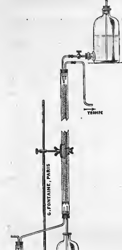


Fig. 5.

Après un certain nombre d'essais de décomposition de la vapeur, par la potasse alcoolique à chaud, essais qui ne m'ont pas donné de résultats absolument satisfaisants, je me suis arrêté au mode opératoire très simple suivant.

M'inspirant de l'arrêt du gaz sulfureux et des composés nitrés au moyen de la tour de Glover et de la colonne de Gay-Lussac dans l'industrie de l'acide sulfurique[1], j'ai monté l'appareil représenté ci-contre. Il est constitué uniquement par un tube de verre de 1 mètre de haut, de 30 millimètres de diamètre extérieur, rempli de billes de verre de 3 à 5 millimètres de diamètre.

Le gaz circule de bas en haut, appelé par une trompe, tandis que l'alcool arrive d'un flacon à la partie supérieure de l'appareil et y circule de haut en bas; cet alcool est collecté dans un récipient convenable à la partie inférieure de la colonne.

Dans mes premières expériences, j'ai fait circuler dans le tube un volume d'alcool assez considérable, j'ai reconnu dans la suite que ce volume pouvait être réduit considérablement, et de fait un débit de 200 à 300 centimètres cubes à l'heure est largement suffisant.

Les expériences de contrôle ont été faites en vaporisant dans une grande cloche de 35 litres (on verra p. 66 pourquoi j'ai opéré ainsi), présentant des ouvertures pour l'entrée et la sortie des gaz, des quantités de chloroforme comprises entre 0 gr.,010 et 5 grammes.

1. Hanriot et Ch. Richet dans leurs travaux sur les échanges respiratoires et Maurice Billy (*Soc. Chim.* [4], t. III, p. 758; 1900) ont fait connaître des appareils basés sur les mêmes principes.

On aspire cet air chloroformé de la cloche au moyen d'une trompe, et cet air est remplacé par de l'air extérieur qui le balaye et l'entraîne. Entre la trompe et la sortie de la cloche, on intercale naturellement mon tube-colonne qui doit arrêter la vapeur de chloroforme, en le faisant toutefois précéder d'un barboteur genre Villiers à soixante trous de 20/100 de millimètre, qui doit donner une idée de l'intensité du courant gazeux.

Après 4 à 5 heures, le volume d'air circulant dans l'appareil ayant dépassé 350 litres (dix fois le volume de la cloche), on arrête l'expérience, et on effectue le dosage du chloroforme dans l'alcool du barboteur et dans l'alcool du flacon collecteur du tube-colonne par la méthode décrite plus haut. (V. p. 54.)

La vérification de l'arrêt complet de la vapeur de chloroforme dans cet appareil, consiste tout naturellement à s'assurer, par le dosage du chloroforme dans l'alcool du barboteur et dans l'alcool collecté à la partie inférieure du tube-colonne, que la quantité retrouvée est égale à celle vaporisée. Voici les résultats :

| | NUMÉROS DES EXPÉRIENCES | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII | IX | X | XI |
| Chloroforme vaporisé en gr. | 4.890 | 3.900 | 2.900 | 1.830 | 0.941 | 0.485 | 0.130 | 0.031 | 0.010 | 0.975 | 2.890 |
| Chloroforme retrouvé en gr. | 4.770 | 3.791 | 2.841 | 1.809 | 0.929 | 0.483 | 0.133 | 0.0313 | 0.0107 | 0.952 | 2.843 |
| Retrouvé p.100. | 97.8 | 97.2 | 98.2 | 98.9 | 98.8 | 99.6 | 102 | 101 | 107 | 97.6 | 98.5 |

Dans l'expérience X, le débit du courant gazeux a été de 133 litres à l'heure au lieu de 80 à 100 litres dans les expériences précédentes.

Dans l'expérience XI, le débit horaire de l'alcool dans le tube-colonne, qui avait été de 300 c. c. en moyenne dans les expériences précédentes, avait été abaissé à 150 c. c.

Ces expériences de contrôle montrent que les différences sont ou minimes, ou nulles, ou de l'ordre d'erreur de l'expérience elle-même.

**Sur l'anesthésie chloroformique. Dosage du chloroforme dans le sang avant et pendant l'anesthésie déclarée, quantité dans le sang au moment de la mort.** — *Comptes rendus*, 1906, t. CXLII, p. 303; *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 144.

Mes expériences ont été faites sur le chien.

Les quantités de chloroforme contenues dans le sang des animaux anesthésiés sont très variables; cependant, d'une façon générale, sans préjuger encore une fois de quelques cas particuliers, on peut dire que le seuil de l'anesthésie

est obtenu avec 30 ou 40 milligrammes de chloroforme pour 100 grammes de sang, la quantité qui produit l'anesthésie complète de 40 à 50 milligrammes, la quantité qui cause la mort de 60 à 70 milligrammes.

**Sur l'anesthésie chloroformique. Dosage du chloroforme dans le sang après l'anesthésie pendant la période de retour.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 147.

Les expériences étaient faites sur le chien.

Au moment déterminé, on cesse l'administration du chloroforme, puis on fait des prises régulières de sang artériel, de manière à suivre la disparition de l'anesthésique. Les résultats sont consignés dans le tableau suivant.

Les nombres représentent les quantités de chloroforme en milligrammes pour 100 grammes de sang.

| Temps compté depuis la cessation de l'anesthésie | Exp. I Anesthésie légère (durée, 30') | Exp. II Anesthésie profonde (durée, 89') | Exp. III Anesthésie profonde (durée, 38') | Exp. IV Anesthésie profonde (durée, 60') | Exp. V Anesthésie profonde (durée, 51') |
|---|---|---|---|---|---|
| 0 minute | 50 | 54 | 57 | 58,5 | 59,5 |
| 5 minutes | 23 | 25,5 | 28 | » | » |
| 15 minutes | 14,5 | 20,5 | 22,5 | » | » |
| 30 minutes | 10 | 18 | 18 | 24 | 23 |
| 1 heure | » | 13,5 | 12,5 | 18 | 16 |
| 2 heures | » | » | 7,5 | » | » |
| 2 h. 30 min. | » | » | » | 7,5 | » |
| 3 heures | » | » | » | » | 7,5 |
| 7 heures | » | » | » | » | 1,5 |

De cette suite d'expériences qui se complètent mutuellement, on peut conclure que le chloroforme s'élimine très rapidement au début, puisque, en cinq minutes, la quantité de chloroforme baisse environ de moitié, puis la disparition du chloroforme du sang se fait ensuite plus lentement; après trois heures, la quantité dans le sang est de 7 milligrammes environ; après sept heures, le chloroforme a, sinon entièrement, du moins presque complètement disparu du sang.

**Sur la quantité de chloroforme dans les tissus, et en particulier dans le tissu adipeux au moment de la mort par cet anesthésique.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 206.

L'anesthésie est poussée à fond; au moment de la mort, on fait une prise de sang artériel; à l'autopsie, on prélève de chacun des tissus un certain poids

que l'on soumet à l'analyse; si la prise de sang artériel a été impossible, on prélève du sang dans la veine cave inférieure.

Voici les résultats des expériences.

Les nombres du tableau représentent les quantités de chloroforme en milligrammes pour 100 grammes de sang ou tissu.

| TISSU ÉTUDIÉ | EXP. I Durée de l'anesthésie 30 minutes | EXP. II Durée de l'anesthésie 30 minutes | EXP. III Durée de l'anesthésie 84 minutes | EXP. IV Durée de l'anesthésie 80 minutes |
|---|---|---|---|---|
| Sang artériel | » | 70 | 64 | » |
| — veineux | 52,5 | » | » | 49 |
| Cerveau | 59 | 55,5 | 54,5 | 46 |
| Bulbe | » | 85 | 79,5 | 75 |
| Moelle | » | 83 | 80,5 | » |
| Foie | 47 | 50,5 | 52,5 | 48,5 |
| Rein | 46,5 | 46,5 | 46 | 39 |
| Rate | 33,5 | 38 | 31,5 | 31 |
| Cœur | » | 41 | 39,5 | 39 |
| Muscle | 15 | 21,5 | 24,5 | » |
| Graisse : *a*) sous la peau | 49 | » | 37 | 10 et 26,5 |
| — *b*) épiploon | » | » | 68 | 68,5 |
| — *c*) adhérente aux reins | » | » | 132 | 87,5 |

De ces expériences, on peut conclure que tous les tissus renferment du chloroforme en quantité notable au moment de la mort, mais parmi eux, le cerveau et surtout le bulbe et la moelle sont à beaucoup près ceux qui en renferment le plus. Tiennent-ils ce pouvoir fixateur des lécithines qu'ils contiennent, et dont la constitution chimique est voisine de celle des graisses[1]? Ceci est tout à fait plausible, si on en juge par les proportions quelquefois très grandes (165 et 194 milligrammes pour 100 grammes dans une expérience faite exclusivement dans ce but et non rapportée dans le tableau), fixées par le tissu graisseux et tout à fait en rapport, d'ailleurs, avec la propriété qu'a le chloroforme de dissoudre les graisses et réciproquement; de plus, il est curieux de noter les différences considérables qui existent dans les proportions de chloroforme fixées par différents échantillons de graisse suivant leur topographie, qui tient vraisemblablement à une différence dans la vascularisation du tissu adipeux.

1. J. Pohl a fait un petit nombre d'expériences sur la détermination de la quantité de chloroforme dans le cerveau et le foie, et émis cette hypothèse qu'un tissu riche en lécithine, cholestérine ou graisse doit fixer du chloroforme plus que tout autre ; je reviendrai sur ce point

J'appelle aussi l'attention sur la différence qui existe entre les quantités de chloroforme fixées par le tissu musculaire strié ordinaire et le tissu musculaire cardiaque.

**Teneur respective en chloroforme des globules et du plasma sanguins pendant l'anesthésie.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 248.

Pohl, en abandonnant le sang à la sédimentation spontanée, avait déjà mentionné que les globules renferment deux à quatre fois plus de chloroforme que le plasma. J'ai repris cette étude en me servant de la centrifugation pour séparer globules et plasma. J'ai trouvé que les globules sanguins ont une affinité élective pour le chloroforme, qui en renferment sept à huit fois plus que le plasma, en quantité absolue.

**L'anesthésie par le choral est-elle due au chloroforme qui proviendrait de sa décomposition?** — *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 320.

Quand Liebreich eut découvert l'action anesthésique si remarquable du chloral, il l'attribua au chloroforme prenant naissance au sein même de l'organisme par l'action des alcalis du sang sur le chloral, suivant un mécanisme tout à fait analogue à celui qui s'effectue *in vitro* suivant l'équation :

$$CHCl^3 + 4KOH = 3KCl + HCO^2K + 2H^2O.$$

Un nombre considérable de travaux sur cette question ont pris place dans la littérature scientifique et alors qu'un certain nombre d'auteurs ont admis, à la suite de leurs expériences, la réalité de l'hypothèse de Liebreich, d'autres, au contraire, l'ont niée énergiquement, attribuant au chloral une action spécifique.

J'ai repris l'étude de cette question si longtemps controversée et pour laquelle, même à l'heure actuelle, partisans ou adversaires de l'hypothèse de Liebreich restent encore sur leur position, faute d'une technique convenable pour la recherche du chloroforme dans le sang.

M'étant assuré d'abord : 1° Qu'une solution de chloral additionnée d'acide tartrique et de cinq fois son volume d'alcool n'est pas décomposée à l'ébullition; 2° Que le dosage du chloroforme dans le sang n'est pas influencé par la présence du chloral, j'ai entrepris des expériences très simples qui ont consisté à injecter par voie intraveineuse l'hydrate de chloral et, une fois l'anesthésie obtenue, à

rechercher le chloroforme dans le sang. Mes expériences m'ont permis de conclure que l'action du chloral est bien spécifique et que l'anesthésie par cette substance ne peut être due au chloroforme qui proviendrait de sa décomposition.

**Sur l'élimination du chloroforme par l'urine.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 1054.

La présence du chloroforme dans l'urine ayant été discutée, j'ai repris cette question et suis arrivé à cette conclusion que l'urine ne renferme que des quantités très petites (6 à 7 milligrammes pour 100 centimètres cubes d'urine) de l'agent anesthésique.

**Estimation of the quantity of chloroform in blood and tissues. Application to the study of some points in relation to chloroform anaesthesia.** — *British Medical Journal*, 1906, n° 2399, p. 1792.

Cette publication est le résumé de mes recherches sur le chloroforme; c'est la reproduction de la communication, accompagnée de la démonstration du procédé de dosage du chloroforme, que j'ai eu l'honneur de faire devant les membres de la *British Medical Association* au meeting tenu en août 1906 à Toronto (Canada).

**Quantités de chloroforme fixées par la substance grise et la substance blanche du cerveau au moment de la mort par cet anesthésique.** (En collaboration avec M[lle] S. Frison.) — *Société de Biologie*, 1907, t. LXII, p. 1153.

Les animaux sont soumis à une anesthésie progressive et profonde pendant deux heures environ; au bout de ce temps, on pousse l'anesthésie à fond jusqu'à ce que la mort s'ensuive.

Le cerveau est extrait immédiatement et placé dans une éprouvette au sein d'un mélange réfrigérant de glace et de sel. Au bout de deux heures environ, l'organe est congelé, ce qui permet la séparation assez facile des deux substances. A cet effet, on coupe le cerveau en tranches fines, la substance grise et la substance blanche apparaissent avec leur coloration propre très nette et on peut alors les isoler facilement au bistouri. Cette séparation est encore facilitée par ce fait que la substance blanche présente un peu plus de consistance que la substance grise.

Les résultats sont les suivants :

| | Exp. I | Exp. II | Exp. III | Exp. IV | Exp. V |
|---|---|---|---|---|---|
| | — | — | — | — | — |
| Chloroforme en mgr. pour 100 gr. de *substance grise* . | 51 | 39 | 38,5 | 37,5 | 38 |
| Chloroforme en mgr. pour 100 gr. de *substance blanche*. | 61 | 65,5 | 71 | 60 | 60 |

Le simple examen de ce tableau montre une différence très nette entre les quantités de chloroforme fixées par la substance grise et la substance blanche; le travail suivant en donne l'explication.

**Cause des différences de fixation du chloroforme par la substance blanche et la substance grise du cerveau.** (En collaboration avec M[lle] S. Frison.) — *Société de Biologie*, 1907, t. LXIII, p. 220.

Pohl, à la suite d'expériences sur la détermination du chloroforme dans le sang et les tissus, en particulier dans le cerveau, expériences d'ailleurs en petit nombre, avait émis cette hypothèse qu'un tissu riche en substance grasse doit fixer plus de chloroforme (Voir note 1, p. 59).

J'ai moi-même confirmé cette manière de voir (Voir plus haut, p. 59) par des dosages comparatifs dans le cerveau, le bulbe et le tissu adipeux lui-même.

Dès lors, il était indiqué de serrer de plus près le problème et de voir s'il y a un rapport fixe entre les quantités de chloroforme fixées par la substance grise et la substance blanche d'une part et la quantité de graisse ou substances analogues[1] qu'elles contiennent; en un mot, de s'assurer si un poids déterminé de l'ensemble de ces substances fixe la même quantité de chloroforme.

En suivant une technique simple et rigoureuse décrite dans notre travail, nous sommes arrivés à cette conclusion que chez l'animal profondément anesthésié au moment de la mort, la quantité de chloroforme fixée par la substance grise et par la substance blanche est *proportionnelle* à la quantité d'extrait chloroformé qu'elles contiennent. Si la substance blanche fixe plus de chloroforme que la substance grise, c'est que l'extrait chloroformé est plus considérable, et il s'ensuit naturellement *qu'un même poids d'extrait chloroformé fixe la même quantité de chloroforme, quelle que soit son origine : substance blanche ou substance grise; je reviendrai d'ailleurs sur ce point dans l'étude du mécanisme de l'anesthésie*, p. 89.

1. En réalité, c'est de l'extrait chloroformé dont il s'agit; ainsi nous avons fait intervenir, outre les graisses, toutes les autres substances qui, par leurs propriétés de dissoudre ou d'être dissoutes par le chloroforme, pouvaient constituer un facteur important de fixation de cet anesthésique.

**Sur la décomposition du chloroforme dans l'organisme.** (En collaboration avec M. Desgrez.) *Comptes Rendus*, 1897, t. CXXV, p. 973.

**Sur la décomposition partielle du chloroforme dans l'organisme.** (En collaboration avec M. Desgrez.) — *Comptes Rendus*, 1898, t. CXXVI, p. 758; *Société de Biologie*, 1898, 10e s., t. V, p. 274.

**Recherches sur un mode de décomposition partielle du chloroforme dans l'organisme. Production d'oxyds de carbone dans l'organisme.** (En collaboration avec M. Desgrez.) — *Archives de Physiologie*, 1898, 5e s., t. X, p. 377-386.

Le chloroforme traité par la potasse en solution aqueuse ne donne plus naissance à du formiate de potasse comme dans la réaction classique de Dumas (laquelle s'effectue, comme l'on sait, en milieu alcoolique), mais les éléments de synthèse de ce corps ; l'oxyde de carbone et l'eau (Desgrez).

Dans ces conditions, il était intéressant de vérifier si, dans l'organisme, dont la réaction est essentiellement alcaline, le chloroforme peut subir un dédoublement analogue.

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons eu recours à deux méthodes de recherches très différentes. L'une et l'autre nous ont donné des résultats positifs et sensiblement concordants.

En principe, nous analysons *comparativement* les gaz extraits du sang d'un *même* animal, avant et après anesthésie par le chloroforme.

Nos expériences portent sur le chien, auquel on fit des prises de sang par l'artère fémorale. Les gaz sont ensuite extraits de ce sang, au moyen de la pompe à mercure à 100 degrés dans le vide, en présence d'acide acétique (j'ai substitué depuis l'acide phosphorique). L'acide carbonique étant éliminé, le résidu gazeux est analysé soit à l'aide du grisoumètre, soit par la réduction de l'acide iodique.

Première méthode. — L'emploi du grisoumètre de M. Gréhant démontre que la réduction fournie par les gaz combustibles du sang varie du simple au double, selon qu'il s'agit des gaz fournis par le sang d'un chien normal ou par celui du même animal anesthésié par le chloroforme. Les chiffres que nous avons obtenus permettent d'établir que l'excès de gaz combustible du sang correspond à environ 0 cc. 5 d'oxyde de carbone pour 100 centimètres cubes de sang.

M. L.-G. de Saint-Martin (*Comptes Rendus*, 14 février 1898) a répété nos expériences et nos analyses, il a isolé l'oxyde de carbone par le chlorure cuivreux et l'a fixé sur une faible quantité d'hémoglobine, pour pratiquer ensuite l'examen spectrophotométrique. Voici ses résultats :

1° Le sang normal donne à l'analyse de l'oxyde de carbone;

2° Comparaison du sang normal et du sang des animaux chloroformés :

*Oxyde de carbone par litre.*

| | | |
|---|---|---|
| Sang normal. . . . . . . . . . . . . | 0 c.c. 8 | 2 c.c. 2 |
| Sang de chiens anesthésiés . . . . . . | 1 c.c. 85 | 2 c.c. 4 |

Malgré les différences de ces chiffres, M. de Saint-Martin, qui reconnaît « l'exactitude de nos expériences », suppose l'oxyde de carbone produit par l'acide acétique réagissant sur le sang, au moment de l'extraction des gaz; de ce chef il conteste nos conclusions.

Seconde méthode. — Nous appliquons à l'analyse des gaz du sang la méthode de dosage d'oxyde de carbone décrite plus haut (p. 48). Nos résultats sont les suivants :

1° Nous retrouvons, après M. de Saint-Martin, l'oxyde de carbone dans le sang des chiens vivant à Paris : comme nous ne supposons pas l'acide acétique capable de produire ce gaz par la réaction sur le sang, nous admettons que ce liquide peut contenir normalement de l'oxyde de carbone. M. de Saint-Martin a montré, dans un second travail (*Comptes Rendus*, 4 avril 1898), que nous avions fait la bonne hypothèse, à savoir que le sang contient bien de l'oxyde de carbone. Voilà pour le sang normal;

2° Les animaux soumis à l'anesthésie par le chloroforme ayant, dans toutes les phases de nos expériences, fourni un sang notablement plus riche en oxyde de carbone que leur sang normal (le rapport est de 1 à 4, pour une anesthésie profonde), nous attribuons ces différences à l'anesthésie par le chloroforme. Nos premiers résultats se trouvent ainsi confirmés.

Anesthésie par l'éther. — Les deux méthodes précédentes, appliquées à l'étude de l'anesthésie par l'éther, montrent que ce mode d'anesthésie n'a aucune influence notable sur la proportion des gaz combustibles du sang.

**Sur le sort du chloroforme dans l'organisme.** — *Société de Biologie*, 1909, t. LXVII, p. 274, et *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1909, t. XI, p. 576-589.

**Sur le sort du chloroforme dans l'organisme. Méthode expérimentale permettant l'étude de cette question.** — *Société de Biologie*, 1910, t. LXVIII, p. 805.

**Décomposition du chloroforme dans l'organisme.** — *Société de Biologie*, 1910, t. LXVIII, p. 822.

**Id.** — *Comptes Rendus*, 1910, t. CL, p. 1260.

**Décomposition du chloroforme dans l'organisme.** — *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1910, t. XII, p. 657-673.

Les recherches résumées plus haut ont fixé la science sur un certain nombre de points concernant l'étude physiologique et chimico-physiologique du chloroforme. Elles ont permis de déterminer, entre autres résultats, la quantité de chloroforme qui circule dans le sang et démontré l'imprégnation profonde de tous les tissus par l'anesthésique.

Dès lors, il était intéressant de savoir si la fixation par le sang et les tissus est seulement transitoire, si l'anesthésique ne fait que *passer* dans l'organisme, pour être éliminé en totalité par la suite, ou si, au contraire, il subit au sein de ce même sang, de ces mêmes tissus, une décomposition plus ou moins grande, et dans cette alternative quels sont les produits qui résultent de cette décomposition, et où et comment elle s'effectue?

Tel est le problème que je me suis posé et que j'ai résolu en grande partie.

Dans un premier travail paru en 1909 (celui qui est indiqué en tête des indications bibliographiques de la page précédente), j'ai conduit mes expériences uniquement sur le lapin, l'expérimentation sur le chien étant — de par le fait même des appareils et des méthodes employés — tout à fait difficile. Je suis arrivé à cette conclusion que 10 à 15 p. 100 au minimum de la quantité fixée par l'organisme ne se retrouve pas et qu'elle subit une décomposition, vraisemblablement de l'ordre d'une saponification en milieu alcalin, avec production d'oxyde de carbone, comme nous l'avions démontré, Desgrez et moi, dans nos travaux parus en 1898 et qui sont résumés plus haut. (Voir p. 63 et 64.)

Dans une série de travaux parus en 1910 exposés succinctement dans les *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences et de la Société de Biologie*, complètement dans deux mémoires parus dans le *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, j'ai repris, grâce à une méthode expérimentale nouvelle, l'étude de la décomposition du chloroforme dans l'organisme *chez le chien*, et suis arrivé à un certain nombre de résultats intéressants qui me permettent de fixer, non seulement la proportion de chloroforme décomposé dans l'organisme, mais encore de spécifier les produits qui résultent de cette décomposition et leur sort ultérieur.

Je résumerai tout d'abord les travaux ayant trait à la décomposition du chloroforme dans l'organisme, ceux relatifs à l'étude des produits qui résultent de cette décomposition seront résumées plus bas. (Voir p. 68 et suivantes.)

*Principe des expériences.* — Dans un vase clos, en l'espèce une grande cloche de verre de 35 litres, et où se trouve un animal (chien), on fait circuler de l'air

chargé de vapeur de chloroforme — de manière à obtenir une anesthésie de 30 minutes environ — puis de l'air pur. On détermine la *quantité totale* de chloroforme qui *entre* dans la cloche et la *quantité totale* de chloroforme qui en *sort*[1]. La comparaison des deux nombres permet d'être immédiatement fixé sur le sort du chloroforme dans l'organisme.

Une seconde méthode consiste à faire ingérer une quantité connue de chloroforme sous forme d'eau chloroformée, puis à placer l'animal dans le même appareil, en vue de déterminer la quantité totale de chloroforme éliminé. La comparaison de ces deux quantités permet de calculer la proportion décomposée.

Le principe de ces expériences est, on le voit, extrêmement simple, sa réalisation présentait toutefois une réelle difficulté. Il fallait en effet faire circuler autour de l'animal (chien de 3 kilogr. à 5 kilogr. 5) un volume d'air considérable, 80 à 100 litres à l'heure, pour que sa respiration ne fût nullement troublée, mais de ce fait le chloroforme rejeté par le poumon se trouve dilué dans des volumes d'air relativement énormes, si bien qu'à la fin de l'élimination, sa proportion n'atteint que quelques milligrammes par 100 litres d'air. Le problème se trouvait donc ramené *à arrêter et à doser la vapeur de chloroforme dans l'air quelle que soit sa dilution, cet air circulant dans les appareils absorbants avec un débit de* 80 *à* 100 *litres à l'heure*.

C'est justement le problème que j'ai par avance résolu et qui est résumé dans cet exposé (p. 56); les expériences de contrôle ont été faites dans la cloche de 35 litres qui a servi aux animaux, et ont constitué ainsi une série d'*expériences à blanc* absolument indispensables.

Voici maintenant les résultats :

| | | | CHLOROFORME | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| N^os des exp. | POIDS de l'animal | DURÉE du séjour dans la cloche | Vaporisé | Retrouvé | Disparu | Disparu par kilogr. du poids de l'animal |
| — | kgr. | Heures | gr. | gr. | gr. | gr. |
| I | 4,3 | 35 | 4,550 | 4,110 | 0,440 | 0,102 |
| II | 4,6 | 36 | 4,750 | 4,301 | 0,449 | 0,098 |
| III | 4,150 | 46 | 4,720 | 4,263 | 0,457 | 0,110 |
| IV | 4,5 | 30 | 5,620 | 5,122 | 0,498 | 0,111 |
| V | 3,7 | 24 | 4,630 | 4,239 | 0,391 | 0,105 |
| VI | 5,5 | 30 | 5,340 | 4,712 | 0,628 | 0,113 |

De l'ensemble de ces expériences toutes concordantes, il résulte un premier fait indéniable : une partie du chloroforme ne se retrouve plus; ce déficit est dû à

1. Il est nécessaire, tout naturellement, de laisser l'animal dans la cloche aussi longtemps qu'il

une décomposition de l'anesthésique dans l'organisme. Rapportée au kilogramme d'animal, cette décomposition a été en moyenne de 0 gr. 100 à 0 gr. 110.

Si l'on veut exprimer en p. 100 la quantité de chloroforme décomposée, il faut la comparer non pas à celle qui a circulé dans la cloche, mais à celle réellement fixée par l'animal. Or, d'après mes expériences sur la quantité d'anesthésique fixé par les tissus, on peut calculer que l'organisme fixe au moment de l'anesthésie 20 milligrammes environ de chloroforme pour 100 grammes de poids vif : soit 0 gr. 2 par kilogramme. Nous venons de voir que la quantité décomposée est de 0 gr. 100 à 0 gr. 110 par kilogramme; c'est donc 50 à 55 p. 100 du chloroforme réellement fixé au moment de l'anesthésie qui est décomposé dans l'organisme. C'est là, comme on le voit, une proportion considérable.

D'ailleurs, on arrive à des résultats absolument comparables en faisant *ingérer* le chloroforme sous forme d'eau chloroformée. Cette méthode a l'avantage de faire connaître exactement et non par le calcul, comme précédemment, la quantité qui a pénétré dans l'organisme, et de fixer par suite d'après les données de l'expérience elle-même la proportion de chloroforme décomposé.

Voici les résultats de ces expériences :

| Nos des exp | Poids des animaux | Quantité d'eau chloroformée ingérée | Poids de chlorof. par c. c. d'eau chlorof. | Quantité de chloroforme: Ingéré | Retrouvé | Décomposé | Quantité de chloroforme décomposé: Par kil. | P. 100 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | kgr. | c. c. | mgr. | gr. | gr. | gr. | gr. | |
| VII | 3,8 | 112,3 | 8,3 | 0,933 | 0,534 | 0,399 | 0,105 | 42,8 |
| VIII | 5,4 | 117,2 | 8 » | 0,937 | 0,399 | 0,538 | 0,100 | 61,8 |
| IX | 3,8 | 117,2 | 7,68 | 0,900 | 0,512 | 0,388 | 0,102 | 40,8 |
| X | 5,5 | 185 » | 5,67 | 1,050 | 0,518 | 0,532 | 0,097 | 50,7 |

L'examen de ce tableau comparativement avec le précédent fait ressortir des données intéressantes.

Tout d'abord le poids de chloroforme décomposé rapporté au kilogramme de poids vif est sensiblement le même, 0 gr. 100 à 0 gr. 105. Quant à la proportion de chloroforme décomposé p. 100, elle est de même ordre; les variations sont, il est vrai, plus grandes de 40,8 à 61,8, mais elles s'expliquent aisément. En effet, la quantité de chloroforme décomposé rapportée au kilogramme de poids vif est la même; si donc, à des animaux de poids différent, on fait ingérer la même quantité de chloroforme ou des quantités voisines, la proportion décomposée sera d'autant

n'élimine plus de chloroforme. Ce temps est variable avec les animaux, il est de 36 heures environ et peut s'élever à 48 heures. L'urine est recueillie et le chloroforme dosé; la quantité éliminée par cette voie est d'ailleurs absolument négligeable.

plus grande que le poids de l'animal sera plus élevé (comparer les exp. VIII et IX ou VII et VIII). En revanche, dès que l'on augmente la quantité de chloroforme ingéré, les nombres tendent à s'égaliser (Exp. X).

De l'ensemble de ces recherches, toutes faites sur le chien, on peut tirer la conclusion suivante : *Au cours de l'anesthésie et pendant la période de retour, le chloroforme fixé par le sang et par les tissus est décomposé dans une proportion d'environ 50 p. 100.*

**Sur un certain nombre de faits relatifs à la décomposition du chloroforme dans l'organisme.** — *Société de Biologie*, 1910, t. LXVIII, p. 1121.

**Sur les produits de décomposition du chloroforme dans l'organisme.** — *Comptes rendus*, 1910, t. CL, p. 1777.

**Les produits de décomposition du chloroforme dans l'organisme.** — *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1910, t. XII, p. 681-695.

Le chloroforme est décomposé dans l'organisme, je viens de le montrer, dans la proportion considérable de 50 p. 100 environ.

Quels sont les produits de cette décomposition et quel en est le mécanisme?

Des recherches anciennes, et notamment celles de Kast et de Vidal, ont mis en évidence ce fait intéressant que l'élimination urinaire des chlorures alcalins, chez des animaux soumis à un régime déchloruré ou à l'inanition, augmente considérablement tout de suite après l'anesthésie. J'ai refait des expériences semblables et trouvé les mêmes résultats. On a signalé aussi dans l'urine des combinaisons chlorées organiques, mais ces corps, toujours en petite quantité vis-à-vis des chlorures minéraux, n'ont jamais été isolés.

Et ainsi, le fait de la production de chlorures alcalins lors de l'anesthésie chloroformique implique déjà, et de toute nécessité, une hydrolyse.

Deux réactions permettent, *in vitro*, de se rendre compte de l'hydrolyse *alcaline*[1] du chloroforme, soit par la potasse, soit par la soude; la première est la réaction classique de J.-B. Dumas :

(I) $$CHCl^3 + 4KOH = 3KCl + HCO^2K + 2H^2O,$$

la seconde est la réaction très intéressante découverte par Desgrez dont j'ai déjà parlé (voir p. 63) :

(II) $$CHCl^3 + 3KOH = 3KCl + CO + 2H^2O.$$

1. La seule à considérer, étant donnée la réaction alcaline générale du milieu organique.

Toutes deux donnent naissance à la même quantité de chlorures (trois molécules pour une molécule de chloroforme), mais dans la seconde, en lieu et place du formiate, on trouve les éléments de l'acide formique : l'oxyde de carbone et l'eau. La première s'effectue *à chaud* en *milieu alcoolique*, la seconde a lieu *à froid*, ou à température peu élevée, en *milieu aqueux*.

Je mentionne que les carbonates et les phosphates alcalins ont une action faible ou nulle.

Ceci posé, comme les deux réactions ci-dessus expliquent la formation de chlorures alcalins, constatée expérimentalement *in vivo*, il reste à savoir si celle-ci est accompagnée de formiate [réaction (I)] ou d'oxyde de carbone [réaction (II)] ou des deux composés à la fois.

C'est ce que j'ai cherché à élucider.

Les conditions de milieu de la réaction (II) paraissent réalisées dans l'organisme, car nous avons montré en 1898, Desgrez et moi, qu'au cours de l'anesthésie on voit apparaître l'oxyde de carbone, en quantités minimes il est vrai, mais cependant parfaitement dosables, et toujours d'un ordre de grandeur bien supérieur à celui des quantités trouvées dans le sang normal : jusqu'à 5 fois plus. Je ne reviens pas sur ce travail que j'ai résumé quelques pages plus haut (voir p. 63 et 64).

J'ai alors entrepris, dans un autre ordre d'idées, deux séries d'expériences qui confirment les résultats précédents en les complétant. En voici le résumé.

1° *Décomposition de petites quantités de chloroforme par des solutions faibles de soude.* — J'ai choisi à dessein des quantités de chloroforme de l'ordre de grandeur de celles contenues dans le sang : 0,04 à 0,05 p. 100, et je les ai mises au contact de solution de soude dont l'alcalinité était au plus égale à cette admise pour le sang. Avec des solutions à 3 gr. 3 de soude par litre, et à l'étuve à 38°, le chloroforme est décomposé dans la proportion de 76,5 p. 100 en 24 heures, entièrement en 72 heures, suivant la réaction (II); l'oxyde de carbone peut être enflammé à la partie supérieure du flacon. Avec des solutions à 1 gr. de soude par litre, la décomposition est moins rapide, mais cependant très notable : 54,1 p. 100 en 24 heures, 74,3 p. 100 en 48 heures, 92 p. 100 en 8 jours.

2° *Disparition partielle du chloroforme du sang* in vitro *avec formation simultanée d'oxyde de carbone.* — On ajoute à du sang normal prélevé aseptiquement du chloroforme, ou bien on recueille aseptiquement du sang d'un animal (chien) anesthésié. On place les sangs à l'étuve à 38° et l'on prélève à certains intervalles des échantillons pour y déterminer le chloroforme et l'oxyde de carbone

(dosé par l'acide iodique) et les comparer aux quantités du début. Voici le résultat d'une de ces expériences faite avec le sang de l'anesthésie :

| | CHLOROFORME pour 100 c.c. de sang | OXYDE DE CARBONE pour 100 c.c de sang |
|---|---|---|
| | mgr. | c.c. |
| Sang du début . . . . . . . . . . . . | 48,6 | 0,28 |
| Après 24 heures à 38° . . . . . . . . . | 45,8 | 0,37 |
| Après 48 heures à 38° . . . . . . . . . | 42,2 | 0,79 |
| Après 144 heures à 38°. . . . . . . . . | 41,7 | 0,84 |

Dans la dernière analyse (après 144 heures), les gaz ont été extraits de 105 centimètres cubes de sang et l'oxyde de carbone a été caractérisé et dosé par une analyse eudiométrique.

Deux autres expériences m'ont fourni des résultats semblables. Dans le sang acidifié (acide lactique), la décomposition ne se produit pas.

Ainsi donc, la seconde série d'expériences, qui trouve dans la première un appui évident, démontre indubitablement la production d'oxyde de carbone aux dépens du chloroforme contenu dans le sang.

Je n'ai pas perdu de vue la possibilité d'une décomposition du chloroforme avec production de formiates alcalins suivant la réaction (I), et j'ai recherché ces corps dans l'urine, qui est leur voie d'élimination, d'après les recherches de Gréhant et Quinquaud. En employant la technique de ces auteurs, j'ai pu me convaincre que cette élimination est infime. La part qui revient à la réaction (I) dans la décomposition du chloroforme dans l'organisme est donc très faible, à moins que les formiates ne soient décomposés et brûlés au fur et à mesure de leur production.

Finalement, de l'ensemble de ces recherches, on peut tirer les *conclusions* suivantes :

Le chloroforme est décomposé dans l'organisme en proportion notable : la moitié environ.

Tout se passe comme si cette décomposition était due à une hydrolyse alcaline ; à côté des chlorures alcalins qui en résultent nécessairement, on peut affirmer la production d'oxyde de carbone. Si les formiates se forment en même temps, ce n'est vraisemblablement qu'en petites quantités.

Le sang, il y a tout lieu de le penser, est le siège de cette décomposition : la production *in vivo* d'oxyde de carbone dans le sang de l'animal anesthésié (Desgrez et Nicloux), la diminution *in vitro* du chloroforme du sang chloroformé et la formation simultanée d'oxyde de carbone sont, on le conçoit aisément,

deux arguments très sérieux en faveur de cette manière de voir[1]. Le rôle éventuel du foie n'est pas encore étudié.

J'ajoute enfin qu'il est inadmissible de faire jouer à l'oxyde de carbone (dont la quantité dans le sang est toujours très petite, même au maxima de l'anesthésie) un rôle toxique dans la pathogénie des accidents post-chloroformiques (ictères graves) signalés depuis un certain temps par la clinique. Faut-il en rechercher l'origine dans la diminution notable de l'alcalinité générale de l'organisme, la soustraction rapide d'éléments minéraux indispensables dont les recherches précé dentes ont démontré la réalité et l'intensité? C'est là une simple hypothèse que je me permets de signaler.

## 2° L'ÉTHER

**Dosage de petites quantités d'éther (oxyde d'éthyle) pur.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LXI, p. 577.

La méthode de dosage est celle que j'ai indiquée pour l'alcool éthylique (p. 32), la technique est exactement la même. Comme une molécule d'éther agit sur le bichromate, en présence d'acide sulfurique, comme deux molécules d'alcool éthylique, le titre de la solution de bichromate doit être changée dans ce rapport; le calcul montre alors qu'en employant une solution à 14 gr. 9 de bichromate de potasse par litre, la formule très simple qui donne la quantité d'éther contenue dans un liquide renfermant ce corps pur, est la suivante :

Soit $n$ le nombre de centimètres cubes de la solution de bichromate pour obtenir la teinte vert jaunâtre, le dosage étant fait (comme toujours) sur 5 centimètres cubes, on a :

$$\text{Ether en milligrammes par centimètre cube de la solution} = \frac{n}{2}.$$

Et si V est le volume exprimé en centimètres cubse de la solution à analyser on aura :

$$\text{Ether en milligrammes contenu dans le volume } V = V \times \frac{n}{2}.$$

Les expériences de contrôle faites en brisant une ampoule, contenant un poids

1. Dans des conditions, on peut le dire, nettement défavorables; on sait, en effet, que le sang, hors des vaisseaux, perd rapidement une grande partie de son alcalinité.

déterminé d'éther, au sein de l'eau distillée et titrage ultérieur par le bichromate, ont montré que la technique qui vient d'être exposée est tout à fait satisfaisante.

Erreur. — Il suffit de se reporter à ce qui a été dit pour le dosage de l'alcool éthylique, toutefois l'*erreur absolue* est un peu plus petite que pour l'alcool, elle est de 1/20 de milligramme par centimètre cube de la solution à analyser pour les teneurs variant entre 1 p. 1000 et 0,5 p. 1000; de 1/40 de milligramme pour les teneurs en éther plus faibles que 0,5 p. 1000, l'*erreur relative* est identique à celle du dosage de l'alcool (Voir page 33).

**Méthode de dosage de petites quantités d'éther (oxyde d'éthyle) : 1° dans l'air ; 2° dans le sang ou dans un liquide aqueux quelconque ; 3° dans les tissus.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LXI, p. 606.

La méthode de dosage qui vient d'être exposée ne peut présenter un intérêt quelconque qu'à la condition d'être appliquée à la solution des problèmes du dosage de l'éther dans l'air, le sang ou les tissus. Je vais indiquer d'une façon très résumée les techniques qui permettent d'arriver à ce résultat.

1° Dosage de petites quantités d'éther dans l'air. — On fait barboter à la vitesse de 4 à 5 litres à l'heure environ, l'air contenant la vapeur d'éther à travers des barboteurs de Villiers, dont j'ai donné la description plus haut (voir p. 36), contenant 20 centimètres cubes d'acide sulfurique étendu de son volume d'eau; trois barboteurs sont en général suffisants : le premier arrête la plus grande partie de l'éther ; le second arrête ce qui a pu échapper ; le troisième, qui sert de témoin, ne doit rien contenir. L'éther est ensuite dosé dans chacun des barboteurs par le bichromate.

Pour justifier ce mode opératoire si simple, j'ai préparé (comme pour le chloroforme) des mélanges titrés d'air et de vapeur d'éther dans un petit gazomètre à mercure en verre ; j'ai pu ainsi me rendre compte que tout l'éther vaporisé se retrouve, aux erreurs d'expériences près, dans les deux premiers barboteurs.

2° Dosage de l'éther dans le sang ou dans un liquide quelconque de l'organisme. — La méthode est, à très peu de chose près, celle que j'ai indiquée pour le dosage de petites quantités d'alcool, à savoir : distillation en présence d'une dissolution d'acide picrique dans l'appareil de Schlœsing-Aubin (voir page 35) ; quelques précautions supplémentaires sont prises simplement pour éviter une perte possible d'éther par évaporation ; elles consistent principalement à boucher l'éprouvette qui reçoit le liquide distillé et à l'entourer d'eau froide.

L'éther est dosé dans le distillat par le bichromate en suivant la technique résumée plus haut.

Les expériences de contrôle, qui ont consisté à briser une ampoule contenant un poids déterminé d'éther au sein d'un volume également déterminé de sang et à faire le dosage ultérieur, ont montré que la technique qui vient d'être exposée est tout à fait satisfaisante.

3° Dosage de l'éther dans les tissus. — Le tissu est coupé en morceaux au sein même de la dissolution picrique; le tout est placé dans un ballon et distillé comme le sang dans l'appareil de Schlœsing; l'éther est ensuite dosé par mon procédé au bichromate.

*En résumé*, comme pour le chloroforme, les méthodes de dosage qui viennent d'être exposées permettront au physiologiste et au médecin légiste d'effectuer, grâce à une technique extrêmement simple, d'une exactitude plus que suffisante, la recherche et le dosage de l'éther. Je les ai appliquées, pour ma part, à l'étude de quelques points de l'anesthésie par cet agent; toutefois, la réaction employée pour le dosage de l'éther n'étant pas spécifique, je désire, avant d'en exposer les résultats, indiquer les moyens qui m'ont permis de les justifier complètement.

**Remarques sur le dosage de l'éther par le bichromate, séparation quantitative et dosage simultané de petites quantités d'alcool éthylique et d'éther.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LXI, p. 665.

**Sur les moyens de caractériser l'éther dans le sang et les tissus lors de l'anesthésie par cette substance. L'éther se transforme-t-il en alcool dans l'organisme?** — *Société de Biologie*, 1907, t. LXII, p. 186.

La méthode de dosage de l'éther repose sur l'oxydation de cette substance par le bichromate de potasse en présence d'acide sulfurique; or, cette réaction peut être donnée par toute substance organique oxydable, ou possédant une fonction réductrice. Dans cet ordre d'idées, les applications que j'en ai faites sont nombreuses (voir pages 32, 37, 39), depuis le jour où je songeai pour la première fois à l'appliquer au dosage de l'alcool.

Le défaut de spécificité a donc comme conséquence immédiate d'imposer à l'expérimentateur qui emploie cette méthode de s'assurer que le corps qu'il dose est bien le seul à donner la réaction. J'ai fait cette démonstration pour ma part, les deux fois où cela était nécessaire lors de mes recherches sur l'alcool éthylique (voir page 97) d'abord, sur la glycérine (voir pages 39 et 40) ensuite. Il était nécessaire de l'entreprendre également pour l'éther.

Un premier point, capital, est le suivant : ni le sang ni les tissus normaux dans les conditions de l'expérience, c'est-à-dire en opérant sur 20 grammes au maximum, ne donnent à la distillation de substances volatiles capables de réduire le bichromate ; si donc au moment de l'anesthésie par l'éther on voit apparaître une substance *volatile* capable d'effectuer la réduction du bichromate, ce ne peut être que de l'éther ou des produits de sa transformation ; et rationnellement ceux qui en dérivent soit par hydratation, soit par oxydation.

Ces considérations nous amènent immédiatement à la différenciation ou séparation de l'éther des trois produits suivants :

Alcool éthylique, aldéhyde acétique, acide acétique.

Or, les deux derniers ne peuvent pas participer à la réduction du bichromate, l'acide acétique parce qu'il n'est pas attaqué par l'acide chromique dans les conditions de l'expérience, le second parce qu'il n'existe pas dans les liquides de distillation du sang ou des tissus ; en effet, les réactifs les plus sensibles des aldéhydes n'en décèlent pas trace ; reste donc l'alcool éthylique.

Comme une molécule d'éther agit sur le bichromate à la façon de deux molécules d'alcool, on comprend immédiatement qu'il est difficile, sinon impossible, de différencier ces deux corps en mettant en jeu des propriétés chimiques spéciales, dès lors j'ai songé à utiliser leurs propriétés physiques : leur différence de volatilité et la façon vraiment remarquable dont l'un est absorbé par l'eau (voir page 36), m'a conduit à une séparation *rigoureusement quantitative* dont voici très brièvement la technique.

On fait passer un courant d'air à travers la solution aqueuse de l'alcool et de l'éther, en ayant soin de la chauffer de manière à entraîner ces deux substances à l'état de vapeur ; l'air passe alors à travers sept barboteurs de Villiers (voir page 36), les trois premiers renfermant de l'eau sont placés dans de l'eau à 40°, les quatre derniers, renfermant de l'acide sulfurique pur étendu de son volume d'eau, restent à la température ordinaire ; les expériences de contrôle montrent que, dans ces conditions, *tout l'alcool* se trouve dans les trois premiers barboteurs, *tout l'éther* dans les quatre derniers.

Ayant alors appliqué, au liquide provenant de la distillation d'un volume suffisant de sang, la technique qui vient d'être exposée, j'ai pu démontrer qu'il ne renfermait pas trace d'alcool. Donc, en dehors de la constatation de ce fait intéressant que l'éther ne se transforme pas en alcool dans l'organisme, la démonstration que la substance oxydée par le bichromate contenue dans le sang et les tissus d'un animal soumis à l'influence de l'éther, est de l'éther seul, se trouve effectuée. Dès lors cette dernière conclusion justifie tous les résultats que je vais maintenant exposer.

**Sur l'anesthésie par l'éther. Dosage de l'éther dans le sang normal (artériel et veineux) au seuil de l'anesthésie, pendant l'anesthésie déclarée et au moment de la mort.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LXI, p. 728.

Dans toutes ces expériences, comme dans celles qui vont suivre, les animaux (chiens) étaient anesthésiés par respiration à travers les soupapes hydrauliques bien connues de Müller, dans lesquelles la soupape d'inspiration renferme un mélange d'huile, 30 parties, et d'éther, 70 parties (en volume). L'air d'inspiration se charge alors de vapeurs d'éther qui suffisent amplement pour l'anesthésie. Un dispositif très simple constitué par un tube à brome contenant de l'éther pur, traversant le bouchon et allant jusqu'à la partie inférieure du flacon d'inspiration, permet de livrer goutte à goutte (ce que l'on juge par un petit tube effilé de rentrée d'air) l'éther pur qui vient remplacer celui qui est progressivement vaporisé.

Les résultats d'expériences sont les suivants, les nombres représentent les quantités d'éther en milligrammes pour 100 centimètres cubes de sang :

| | Exp. I | Exp. II | Exp. III | Exp. IV | Exp. V |
|---|---|---|---|---|---|
| Seuil de l'anesthésie | » | 106 | » | » | » |
| Anesthésie déclarée | 137 | 128 | 138 | 129 à 145 | 154 à 174 |
| Sang de la mort : artériel | 165 | 162 | 161 | » | » |
| — veineux | » | » | » | » | 166,6 |

Dans les deux expériences suivantes, on a dosé simultanément l'éther dans le sang artériel et veineux. Dans l'expérience VI, l'animal, de très forte taille (26 kilogrammes), n'a pu être anesthésié complètement; il a toujours été au seuil de l'anesthésie; dans l'expérience VII, l'anesthésie a été poussée régulièrement jusqu'à la mort. J'ai trouvé :

| | Éther pour 100 c.c. de sang | |
|---|---|---|
| | Sang artériel | Sang veineux |
| Expérience VI : | | |
| Après 10 minutes de respiration | 91 | » |
| — 45 — | 110 | 102 |
| — 65 — | 110 | 102 |
| — 93 — | 121 | 115 |
| — 107 — | 115 | 102 |
| Expérience VII : | | |
| Après 5 minutes de respiration | 135 | 129 |
| — 20 — | 153 | 150 |
| — 40 — | 165 | 153 |
| — 57 — | 173 | 172 |
| — 62 — | 172 | 163 |
| — 70 — | 175 | 169 |

De ces expériences, on peut conclure que le seuil de l'anesthésie est atteint lorsque le sang (artériel) renferme 105 à 110 milligrammes d'éther pour 100 centimètres cubes (Exp. II et VI), l'anesthésie déclarée avec des doses oscillant autour de 130 à 140 milligrammes (Exp. I, II, III, IV, VII) quelquefois davantage (Exp. V); la mort est obtenue avec des doses variant entre 160 et 175 milligrammes environ.

Les différences entre les quantités d'éther dans le sang artériel et veineux au même instant sont petites et en faveur du sang artériel.

**Sur l'anesthésie par l'éther. Elimination de l'éther contenu dans le sang après l'anesthésie pendant la période de retour.** — *Société de Biologie*, 1907, t. LXII, p. 8.

Dès que l'administration de l'éther a cessé, l'agent anesthésique disparaît rapidement du sang, comme le montrent les expériences suivantes; les nombres représentent les quantités d'éther en milligrammes pour 100 centimètres cubes de sang :

| TEMPS | Exp. I | | Exp. II | Exp. III |
|---|---|---|---|---|
| | Sang artériel | Sang veineux | Sang artériel | Sang veineux |
| Au moment de la respiration d'air pur | 115 | 102 | 159 | 138 |
| 3 minutes après | 71,5 | 92 | 108 | 86,5 |
| 5 — | 63 | 80,5 | 80 | 73,5 |
| 15 — | 52,5 | 58,5 | 58 | 56 |
| 30 — | 35 | 40 | 41 | 29 |
| 1 heure après | 25 | 27,5 | 21 | 19 |
| 2 — | » | » | 4 | 6 |
| 4 — | » | » | » | 0 |

De cette série d'expériences qui se complètent mutuellement, on peut conclure que l'éther s'élimine très rapidement dès le début de la cessation de l'anesthésie; en cinq minutes, la quantité dans le sang (artériel) baisse environ de moitié, puis la disparition de l'éther se fait progressivement ; après deux heures, on n'en trouve plus qu'une trace; après quatre heures, il a complètement disparu.

Je noterai en outre les deux faits suivants :

Si, comme je l'ai montré précédemment, pendant la période d'anesthésie le sang artériel contient, au même instant, un peu plus d'éther que le sang veineux (ce qui est tout à fait rationnel, étant données, d'une part, l'absorption au niveau des poumons et, d'autre part, la fixation par les tissus), pendant l'élimination, on observe l'inverse; ceci peut à son tour s'expliquer aisément, car l'élimination au

niveau des poumons est plus rapide que la décharge par le système veineux au niveau des tissus, fait déjà mis en évidence pour le chloroforme par Tissot. Toutefois, je tiens à faire remarquer quc ceci est vrai surtout pour les premières minutes qui suivent la cessation de l'administration de l'éther; au bout de très peu de temps, en effet, les quantités, dans les sangs artériel et veineux, tendent à s'égaliser de plus en plus, et les différences deviennent de l'ordre des erreurs d'expériences.

**Sur la quantité d'éther dans les tissus et en particulisr dans le tissu adipeux au moment de la mort par cet anssthésique.** — *Société de Biologie*, 1907, t. LXII, p. 68.

Voici réunis en tableau les résultats numériques des expériences. Dans tous les cas, l'anesthésie fut profonde et a duré respectivement 45, 55, 70, 82, 73 et 65 minutes pour chacune des expériences; les nombres qui y sont inscrits représentent les quantités d'éther en milligrammes pour 100 grammes de chacun des tissus mentionnés dans la première colonne.

| TISSU ÉTUDIÉ | EXP. I | EXP. II | EXP. III | EXP. IV | EXP. V | EXP. VI |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Sang artériel | 161 | » | 175 | 176 | 165 | 164 |
| — veineux | » | 166,5 | 169 | » | 160 | » |
| Cerveau | 160 | 157 | 163 | » | 153 | 157 |
| Bulbe | 167 | 158 | 151 | 158 | 156 | 156 |
| Foie | 102 | 139 | 124 | 142 | 138 | » |
| Rein | 125 | » | 138 | 140 | 133 | » |
| Rate | 111 | 131 | 107 | 132 | 105 | » |
| Cœur | 131 | 149 | 128 | 149 | 132 | » |
| Muscle | » | 120 | 102 | 100 | 118 | » |
| Graisse : *a*) sous la peau | » | » | 98 | » | 118 | » |
| — *b*) épiploon | 256 | 363 | 135 | » | 307 | » |
| — *c*) adhérente aux reins | 371 | 400 | 325 | » | 314 | » |

Tous les tissus renferment donc une quantité notable d'éther au moment de la mort par cet anesthésique; parmi eux le cerveau et le bulbe avec des quantités égales (les différences, quand elles existent, sont de l'ordre d'erreurs d'expériences et de sens contraire), en renferment le plus; ils tiennent vraisemblablement cette propriété de la forte proportion de substances de composition chimique voisine de celle des graisses qu'ils contiennent. J'ai mis à part le tissu adipeux qui est capable de fixer de très grandes quantités d'éther, ce qui est tout à fait en rapport avec la propriété que possède l'éther de dissoudre les corps gras et réciproquement.

**Teneur respective en éther des globules et du plasma sanguins pendant l'anesthésie.** — *Société de Biologie*, 1907, t. LXII, p. 160.

Les globules et le plasma étant séparés par centrifugation, j'ai dosé l'éther dans chacun d'eux, j'ai trouvé que, à considérer les quantités absolues, l'éther se répartit à peu près d'une façon uniforme entre les globules et le plasma.

**Sur l'anesthésie par l'éther; parallèle avec l'anesthésie chloroformique.** — *Comptes Rendus*, 1907, t. CXLIV, p. 341.

En rapprochant les résultats expérimentaux qui viennent d'être exposés de ceux que j'ai obtenus dans mon étude de l'anesthésie par le chloroforme (voir p. 57 et suivantes), on peut formuler les conclusions suivantes :

1° Les quantités absolues d'éther contenues dans le sang, lors de l'anesthésie par cette substance, sont plus grandes que les quantités absolues de chloroforme dans l'anesthésie chloroformique.

En effet, les quantités qui oscillent autour de 40 à 50 milligrammes pour le chloroforme, oscillent autour de 130 à 140 milligrammes pour l'éther;

2° L'éther s'élimine relativement plus rapidement que le chloroforme.

En effet, si dans les cinq premières minutes les quantités de chloroforme et d'éther dans le sang (artériel) baissent également de moitié, dans les temps qui suivent le parallélisme n'existe plus; alors qu'au bout d'une heure, pour prendre un exemple, la quantité d'éther dans le sang n'est plus que d'environ le 1/7 ou le 1/8 de celle trouvée au moment où on cesse l'anesthésie, la quantité de chloroforme, dans les mêmes conditions, est encore de 1/3 ou du 1/4, c'est-à-dire deux fois plus;

3° L'éther se répartit d'une façon sensiblement égale entre les globules et le plasma; le chloroforme a, au contraire, une affinité élective pour le globule qui en renferme, en quantité absolue, 7 à 8 fois plus que le plasma;

4° Dans l'anesthésie par l'éther, les proportions d'éther fixées par le cerveau et par le bulbe sont égales; dans l'anesthésie par le chloroforme, le bulbe renferme 1,5 plus de chloroforme que le cerveau.

## 3° LE CHLORURE D'ÉTHYLE

**Dosage de petites quantités de chlorure d'éthyle pur.** — *Société de Biologie*, 1907, t. LXIII, p. 689.

Le chlorure d'éthyle étant gazeux à la température ordinaire, j'ai songé à le traiter comme un gaz combustible et à en faire l'analyse eudiométrique. J'ai employé dans ce but l'eudiomètre-grisoumètre de Gréhant; cet appareil se compose essentiellement d'un fil de platine de 3 à 4 centimètres de longueur, traversé par un courant et qui peut être porté au rouge-blanc au sein de la masse gazeuse où doit s'effectuer la combustion. Deux cas peuvent se présenter : ou bien il y a explosion et la combustion est en général complète, il ne reste plus qu'à lire la réduction de volume; ou bien il n'y a pas d'explosion et il suffit alors de faire fonctionner l'appareil en grisoumètre; à cet effet, on porte le fil au rouge-blanc d'une façon intermittente pour assurer le brassage des gaz, 50, 100, 200 ou 400 fois suivant le volume de la cloche, on assure ainsi la combustion complète.

Cette combustion s'effectue suivant la réaction :

$$C^2H^5Cl + O^6 = 2H^2O + HCl + 2CO^2$$

elle montre qu'après l'absorption de l'acide carbonique, 8 volumes disparaissent pour 2 volumes de chlorure d'éthyle combrés, le quart de la réduction représente donc le volume de chlorure d'éthyle.

On pourrait penser que la solubilité du chlorure d'éthyle nuise à l'exactitude de l'analyse eudiométrique pratiquée sur l'eau. En prenant un certain nombre de précautions très simples, il n'en est rien; les expériences de contrôle, dont il est inutile de donner ici les détails, ont démontré la rigueur de l'analyse eudiométrique ainsi pratiquée ainsi que sa très grande sensibilité qui est en rapport avec la réduction du volume gazeux égale au quadruple du volume du chlorure d'éthyle soumis à l'analyse.

**Dosage du chlorure d'éthyle dans le sang.** (En collaboration avec L. Camus.) — *Société de Biologie*, 1907, t. LXIII, p. 692.

Ce dosage comprend deux opérations bien distinctes : 1° l'extraction du chlorure d'éthyle par le vide au moyen de la pompe à mercure; 2° l'analyse eudiométrique du chlorure d'éthyle.

L'extraction se fait absolument comme celle des gaz du sang en employant quelques précautions spéciales, notamment l'introduction dans le ballon de quelques centimètres cubes d'oxygène pur, de manière à diluer le chlorure d'éthyle dans de l'oxygène, et à diminuer ainsi sa tension partielle et d'autant sa solubilité; l'analyse eudiométrique s'effectue d'après la technique exposée précédemment.

Les expériences de contrôle ont consisté à dissoudre un volume déterminé de chlorure d'éthyle dans de l'huile et à l'extraire ensuite en suivant la technique qui vient d'être décrite. Les résultats sont satisfaisants, on retrouve 97 à 98 p. 100 du chlorure d'éthyle mis en expérience.

**Le chlorure d'éthyle dans le sang au cours de l'anesthésie.** (En collaboration avec L. Camus.) *Comptes Rendus*, 1907, t. CXLV, p. 1437 et *Société de Biologie*, 1907, t. LXIII, p. 753.

Les expériences ont été faites sur le chien que nous avons soumis dans des conditions variées aux inhalations de vapeurs de chlorure d'éthyle; tantôt les animaux ont respiré des mélanges titrés, de chlorure d'éthyle et d'air ou d'oxygène, préparés à l'avance dans le gazomètre annulaire de L.-G. de Saint-Martin, tantôt une partie de l'air d'inspiration a simplement barboté dans le chlorure d'éthyle liquide, tantôt enfin nous avons soumis les animaux à l'absorption plus ou moins rapide de vapeurs de chlorure d'éthyle pur en employant un masque analogue à celui que l'un de nous (L. Camus) a imaginé pour l'anesthésie de courte durée chez l'homme.

Dans les cas de mélanges titrés de chlorure d'éthyle et d'air ou d'oxygène, mélanges dont le titre en chlorure d'éthyle a varié entre 10 et 30 p. 100 en volume, nous avons enregistré le rythme respiratoire et la quantité de gaz employée, de sorte que nous avons pu établir, d'une part la courbe de consommation, et d'autre part celle du chlorure d'éthyle trouvé dans le sang.

Pénétration du chlorure d'éthyle dans le sang. — Quand on examine les résultats de nos dosages, on est tout de suite frappé de la rapidité avec laquelle le sang fixe le chlorure d'éthyle. Cette absorption rapide coïncide, du reste, avec l'apparition très brusque des symptômes de l'anesthésie.

Doses anesthésiques. — *a) Seuil de l'anesthésie* : Malgré une anesthésie en général assez rapide, nous avons, en multipliant les dosages, pu faire coïncider nos prises de sang avec le moment de la disparition des phénomènes de sensi-

bilité. Dans la plupart des cas, quand la disparition de la sensibilité cornéenne se produit, on trouve dans le sang artériel une quantité de chlorure d'éthyle voisine de 25 milligrammes pour 100 centimètres cubes de sang. Les analyses pratiquées sur le sang pendant la phase d'élimination conduisent au même résultat.

*b) Anesthésie confirmée.* — Si l'on examine les chiffres obtenus quand les animaux sont dans la phase d'anesthésie confirmée, on constate de grandes variations. Suivant la technique employée pour l'administration de l'anesthésique et suivant la durée de l'expérience, les quantités de chlorure d'éthyle peuvent osciller entre 30 et 80 milligrammes pour 100 centimètres cubes de sang; il n'est même pas impossible de trouver des proportions beaucoup plus grandes. Les analyses des échantillons de sang prélevés simultanément dans l'artère et dans la veine d'animaux qui ont une respiration suffisante montrent que le sang artériel est plus riche en chlorure d'éthyle que le sang veineux.

Dose mortelle. — La recherche de la quantité de chlorure d'éthyle qui se trouve dans le sang au moment de la mort ne conduit à aucun résultat précis. Tantôt les animaux meurent avec une proportion de $C^2H^5Cl$ dans le sang voisine de 45 milligrammes pour 100 centimètres cubes, et parfois avec une quantité plus de quatre fois plus forte.

Ces grandes différences sont dues aux influences de nombreuses conditions expérimentales : au mode d'administration, à la durée de l'expérience, au titre du mélange respiré, à l'état particulier du système nerveux et de l'appareil cardiaque au moment de l'anesthésie. La mort est, en définitive, due à des causes multiples et souvent le chlorure d'éthyle n'intervient qu'indirectement. Dans les expériences faites avec les mélanges titrés, les troubles de la respiration sont très fréquents; on voit le plus habituellement le rythme respiratoire s'accélérer, on constate une polypnée toxique avec diminution de l'amplitude des mouvements respiratoires. La mort dans ces cas est due à l'insuffisance du fonctionnement de l'appareil respiratoire et la quantité de chlorure d'éthyle trouvée dans le sang peut être relativement faible. Quand on provoque une anesthésie rapide en faisant respirer avec le masque des vapeurs de chlorure d'éthyle non mélangées d'oxygène ou d'air, on peut faire passer momentanément dans le sang des quantités considérables de $C^2H^5Cl$, soit par exemple 200 milligrammes pour 100 centimètres cubes; dans ces cas, l'organisme non encore imprégné d'anesthésique se débarrassera en peu de temps de cette dose toxique si l'on assure une ventilation suffisante. A la vérité, les animaux chez lesquels nous avons constaté de telles proportions de $C^2H^5Cl$ avaient cessé de respirer et leur circu-

lation était fortement ralentie, mais ils ont pu être ramenés rapidement à la vie par quelques mouvements de respiration artificielle.

En résumé, on ne peut pas parler de dose mortelle dans le sang sans préciser les autres conditions expérimentales. Le chlorure d'éthyle est un corps qui s'élimine très facilement et une proportion même très forte dans le sang peut ne pas impressionner gravement les organes les plus essentiels à la vie. La dose mortelle du chlorure d'éthyle doit être déterminée pour le bulbe, ou pour le cœur, dans des conditions nettement précisées.

**Élimination du chlorure d'éthyle du sang. Sa répartition entre les globules et le plasma.** (En collaboration avec L. Camus.) — *Société de Biologie*, 1907, t. LXIII, p. 792.

1° Élimination. — Le chlorure d'éthyle qui pénètre si facilement dans la circulation au cours de l'anesthésie, s'élimine très rapidement dès que la séparation se fait à l'air libre.

Le tableau suivant résume nos expériences; les nombres représentent les quantités de chlorure d'éthyle en milligrammes pour 100 centimètres cubes de sang.

| Temps au moment de la respiration d'air pur | Exp. I | Exp. II | |
|---|---|---|---|
| | Sang veineux | Sang artériel | Sang veineux |
| Début | 42 | 36,1 | 27,6 |
| 1 minute après | 17 | 14,7 | 19,8 |
| 2 — | » | 8,7 | 15,8 |
| 3 — | 5 | 4,2 | 10,2 |
| 10 — | 1,9 | » | » |

Ces expériences montrent que le chlorure d'éthyle s'élimine du sang avec une très grande rapidité. En moins d'une minute, la quantité dans le sang artériel baisse environ de moitié, en deux minutes la quantité dans le sang veineux baisse également de moitié environ. Ceci nous fait fort bien comprendre comment en moins d'une minute un animal normal peut redevenir sensible s'il a été anesthésié à dose limite. Puis la disparition se fait progressivement et plus lentement. Cependant, après dix minutes, on ne trouve plus dans le sang que des quantités très petites.

La durée d'anesthésie, le degré de saturation, l'état de fonctionnement de l'organisme, et particulièrement de l'appareil respiratoire sont autant de facteurs qui influencent naturellement la rapidité de l'élimination.

2° RÉPARTITION DU CHLORURE D'ÉTHYLE ENTRE LES GLOBULES ET LE PLASMA. — Les globules sont séparés du plasma par centrifugation à zéro degré, dans des tubes bouchés; les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

| | CHLORURE d'éthyle dans le sang total p. 100 gr. de sang | POIDS des globules et du plasma p. 100 gr. de sang | | CHLORURE d'éthyle dans les globules et dans le plasma | | CHLORURE d'éthyle pour 100 gr. de globules et p. 100 gr. de plasma | | CHLORURE d'éthyle dans les globules et dans le plasma p. 100 de $C^2H^5Cl$. | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | globules | plasma | globules | plasma | globules | plasma | globules | plasma |
| | mgr. | gr. | gr. | mgr. | mgr. | mgr. | mgr. | | |
| Exp. I . . | 55,6 | 54,5 | 45,5 | 41,5 | 13,9 | 76,2 | 30,6 | 75 | 25 |
| Exp. II . . | 42,2 | 43,4 | 56,6 | 28,3 | 10,9 | 65,2 | 19,35 | 72 | 28 |

Ces expériences montrent que sur 100 parties de chlorure d'éthyle contenues dans le sang au moment de l'anesthésie, les globules en renferment environ les 3/4 (75 et 72 p. 100), le plasma environ le quart (25 et 28 p. 100), c'est-à-dire trois fois moins.

**Le chlorure d'éthyle dans les tissus pendant l'anesthésie et au moment de la mort.**
(En collaboration avec Lucien CAMUS.) — *Société de Biologie*, 1908, t. LXIV, p. 665.

Nos expériences ont été faites sur des animaux que nous avons tenus plus ou moins longtemps endormis, quinze à trente minutes. Le sang a été pris dans l'artère fémorale et la veine jugulaire, les organes enlevés, plongés dans l'eau glacée sont, au moyen de ciseaux, coupés très finement au sein de l'eau glacée, puis la bouillie est introduite dans le ballon de la pompe à mercure et traitée comme le sang. (Voir plus haut, p. 79.)

Le tableau suivant résume nos expériences :

| SANG et organes analysés | EXP. I (Sang et organes prélevés après arrêt du cœur) $C^2H^5Cl$ p. 100 gr. | EXP. II (animal mort par asphyxie) $C^2H^5Cl$ p. 100 gr. | EXP. III (animal mort par arrêt respiratoire) $C^2H^5Cl$ p. 100 gr. |
|---|---|---|---|
| | mgr. | mgr. | mgr. |
| Sang artériel. . . . . . . . | » | 58,7 | 84,3 |
| Sang veineux. . . . . . . . | 70,7 | 40,4 | 48,2 |
| Cerveau . . . . . . . . . . | 81,5 | 27,2 | 54,4 |
| Bulbe . . . . . . . . . . . | 91 | 32,5 | 59,8 |
| Cœur . . . . . . . . . . . | » | 19,7 | 60,4 |
| Foie. . . . . . . . . . . . | » | 33,5 | 48,6 |
| Rate. . . . . . . . . . . . | 34,9 | 26,1 | 26,3 |
| Rein. . . . . . . . . . . . | 57,6 | 28,5 | 47,7 |
| Graisse . . . . . . . . . . | » | 44,8 | » |
| Muscle. . . . . . . . . . . | 9,5 | » | 19,3 |

Comme on devait s'y attendre, les résultats de ces expériences montrent que de grandes différences existent entre les tissus d'un même individu; certains fixent beaucoup plus de chlorure d'éthyle que d'autres. La différence de composition chimique des organes et leur inégale vascularisation expliquent ces variations.

L'affinité du chlorure d'éthyle, comme celle de tous les anesthésiques, est plus grande pour les tissus qui renferment le plus de graisse ou de substances qui s'en rapprochent. La plus ou moins grande quantité d'anesthésique trouvée dans un organe n'est toutefois pas uniquement fonction de sa composition chimique et de sa vascularisation, elle dépend encore de l'état de la circulation, de la teneur du sang en chlorure d'éthyle et aussi de la durée de l'anesthésie.

La multiplicité des facteurs capables d'influencer la fixation du chlorure d'éthyle par les tissus imposerait un nombre considérable d'expériences, si l'on voulait déterminer les limites entre lesquelles peut varier la teneur de chaque organe. Nos résultats déjà publiés montrent que les oscillations pour le sang sont parfois considérables; on peut en effet trouver dans ce liquide jusqu'à huit fois la proportion de chlorure d'éthyle qui s'y rencontre au seuil de l'anesthésie.

L'étude du système nerveux étant particulièrement intéressante dans la question de l'anesthésie, nous nous sommes spécialement appliqués à rechercher comment varie la proportion de $C^2H^5Cl$ dans le cerveau et le bulbe. Les résultats sont les suivants :

| | Exp. IV $C^2H^5Cl$ p. 100 gr. | Exp. V $C^2H^5Cl$ p. 100 gr. | Exp. VI $C^2H^5Cl$ p. 100 gr. | Exp. VII $C^2H^5Cl$ p. 100 gr. |
|---|---|---|---|---|
| | mgr. | mgr. | mgr. | mgr. |
| Sang artériel. . . . | 65,6 | 95 | 112 | 120 |
| Sang veineux . . . | 44,3 | 72,8 | » | » |
| Cerveau . . . . . . | 55,5 | 58 | 61 | 62,2 |
| Bulbe . . . . . . . | 53,4 | 54 | 54,5 | 53,3 |

Comme on le voit, la teneur en chlorure d'éthyle du système nerveux et en particulier du bulbe est remarquablement constante quand survient la syncope respiratoire. Quelle que soit la teneur du sang, l'arrêt respiratoire se produit toujours quand le bulbe a fixé une quantité bien déterminée d'anesthésique. Les organes ne se saturent donc pas aussi vite que le sang et c'est la lenteur relative du passage du chlorure d'éthyle dans les tissus, comparée à sa brusque pénétration ou à sa rapide sortie du sang, qui explique la très grande tolérance de l'organisme.

Nous avons encore cherché quelle était la teneur du bulbe et du cerveau en chlorure d'éthyle au seuil de l'anesthésie, et nous avons pris comme signe clinique de la limite du sommeil l'apparition du réflexe cornéen dans la phase d'anesthésie décroissante.

Les expériences VIII et IX du tableau suivant correspondent à peu près au moment du retour du réflexe cornéen, mais dans l'expérience X le réflexe était déjà revenu depuis quelques instants quand l'animal a été sacrifié.

| | Exp. VIII $C^2H^5Cl$ p. 100 gr. | Exp. IX $C^2H^5Cl$ p. 100 gr. | Exp. X $C^2H^5Cl$ p. 100 gr. |
|---|---|---|---|
| | mgr. | mgr. | mgr. |
| Sang artériel. . . . . . . . | 19 | 17,3 | 7,3 |
| Cerveau . . . . . . . . . . | 22,5 | 19 | 17,8 |
| Bulbe . . . . . . . . . . . | 28,7 | 21,6 | 10,7 |

Elles montrent que le système nerveux au seuil de l'anesthésie renferme des quantités de chlorure d'éthyle assez éloignées de celles qui existent au moment de la syncope respiratoire.

**Le chlorure d'éthyle dans le sang au cours de l'anesthésie, sa pénétration, sa répartition, son élimination.** (En collaboration avec Lucien Camus.) — *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1908, t. X, p. 76-88.

**Le chlorure d'éthyle dans les tissus pendant l'anesthésie et au moment de la mort et spécialement dans le système nerveux.** (En collaboration avec Lucien Camus.) — *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1908, t. X, p. 844-851.

Ces deux mémoires sont le développement des travaux parus sous forme de notes dans les *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* et de la *Société de Biologie* et résumés dans les pages précédentes. On y trouve particulièrement exposés : la technique complète de l'extraction du chlorure d'éthyle du sang et des tissus, le détail des courbes et les graphiques relatifs à la pénétration du chlorure d'éthyle dans le sang dans ses rapports avec la ventilation pulmonaire, et à l'élimination du chlorure d'éthyle, etc., etc.

Les résultats des expériences sont ceux que je viens de faire connaître, je n'y reviens donc pas.

## 4° — LE PROTOXYDE D'AZOTE

**Dosage du protoxyde d'azote : 1° pur ; 2° mélangé à l'air ou l'oxygène ; 3° dans le sang.** — *Société de Biologie*, 1908, t. LXIV, p. 450.

1° Dosage du protoxyde d'azote pur. — On emploie l'analyse eudiométrique. En effet, mélangé à l'hydrogène, le protoxyde d'azote détone soit sous l'influence d'une étincelle électrique soit en portant au sein de la masse gazeuse un fil de platine au rouge-blanc.

La réaction est la suivante :

$$Az^2O + H^2 = H^2O + Az^2.$$

Elle montre que 2 volumes de protoxyde d'azote s'unissent à 2 volumes d'hydrogène, laissant après l'explosion un résidu de 2 volumes d'azote ; la réduction représente donc le volume de protoxyde d'azote.

2° Dosage du protoxyde d'azote mélangé a l'air ou l'oxygène. — C'est le cas le plus intéressant. On peut employer deux méthodes : absorber l'oxygène par le pyrogallate de potasse avant de pratiquer l'analyse eudiométrique, ou bien faire exploser le mélange en présence d'un volume donné d'hydrogène et mesurer l'excès d'hydrogène, un système de deux équations à deux inconnues permet, en le résolvant, de connaître à la fois la quantité de protoxyde d'azote existant dans le mélange et le volume d'oxygène. La première méthode est peu exacte, car l'agitation avec le pyrogallate de potasse entraîne des pertes par solubilité. La seconde méthode est au contraire très suffisamment exacte ; on retrouve en effet, d'après les expériences de contrôle, 97 à 98 p. 100 du protoxyde d'azote mis en expérience.

3° Dosage du protoxyde d'azote dans le sang. — Les gaz sont extraits du sang dans le vide, au moyen de la pompe à mercure, en prenant un certain nombre de précautions nécessitées par la solubilité assez forte du protoxyde d'azote dans l'eau. Les gaz une fois extraits sont analysés comme je viens de le décrire.

**Élimination du protoxyde d'azote. Répartition entre les globules et le plasma au moment de l'anesthésie.** — *Société de Biologie*, 1908, t. LXIV, p. 554.

1° Élimination. — Les animaux (chiens) étant anesthésiés par le protoxyde d'azote pur, à un moment déterminé, on en cesse l'administration et on fait respirer l'air pur. Des prises rapides de sang, soit artériel, soit veineux, permettent de se rendre compte de la disparition de l'anesthésique.

| Temps constaté depuis la cessation de l'anesthésie | Exp. I Durée de l'anesthésie : 2'30" — Sang artériel — $Az^2O$ p. 100 gr. de sang | | Exp. II Durée de l'anesthésie : 3'15" — Sang artériel — $Az^2O$ p. 100 gr. de sang | | Exp. III Durée de l'anesthésie : 2'30" — Sang veineux — $Az^2O$ p. 100 gr. de sang | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| — | En volume — c.c. | En poids — mgr. | En volume — c.c. | En poids — mgr. | En volume — c.c. | En poids — mgr. |
| 0 minute . . . . . | 25,3 | 45,7 | 24 » | 47,3 | 18,85 | 37,1 |
| 15 secondes . . . . | — | — | 15,45 | 30,5 | — | — |
| 30 secondes . . . . | 15 » | 29,6 | — | — | — | — |
| 1 minute . . . . . | — | — | — | — | 15,55 | 30,7 |
| 1 min. 30 sec.. . . | — | — | 1,83 | 3,6 | — | — |
| 2 minutes. . . . . | 1,7 | 3,9 | — | — | — | — |
| 2 min. 30 sec.. . . | — | — | — | — | 5,93 | 11,65 |
| 5 minutes. . . . . | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Ces expériences montrent avec quelle rapidité le protoxyde d'azote disparaît du sang dès que les animaux respirent de l'air pur. Cela est bien en rapport avec ce fait, que le retour de la sensibilité est pour ainsi dire immédiat après la cessation de l'administration de l'anesthésique. On remarquera en outre que la disparition du protoxyde d'azote dans le sang veineux est moins rapide que dans le sang artériel, fait déjà mis en évidence pour le chloroforme (Tissot), l'éther (Nicloux), le chlorure d'éthyle (L. Camus et Nicloux).

2° Répartition du protoxyde d'azote entre les globules et le plasma au moment de l'anesthésie. — L'animal étant anesthésié, on recueille le sang, on le centrifuge au sein de l'eau glacée, la séparation des globules et du plasma une fois réalisée on les traite respectivement comme s'il s'agissait du sang; le plasma tel quel, les globules, après addition d'eau ou d'eau salée à 7 p. 1000 préalablement refroidie au voisinage de zéro.

Voici les résultats, réunis en tableau, de deux expériences relatives à deux

chiens anesthésiés de 13 kil. 5 et de 9 kil. 5 ayant respiré le protoxyde d'azote pur pendant une durée de 2 minutes 30 secondes.

| | PROTOXYDE d'azote pour 100 gr. de sang total | POIDS des globules et du plasma de 100 grammes de sang | | PROTOXYDE d'azote dans les globules et dans le plasma de 100 grammes de sang | | PROTOXYDE d'azote pour 100 grammes de globules et pour 100 grammes de plasma | | SUR 100 PARTIES de protoxyde d'azote contenu dans le sang globules et plasma en renferment | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Globules | Plasma | Globules | Plasma | Globules | Plasma | Globules | Plasma |
| | mgr. | gr. | gr. | mgr. | mgr. | mgr. | mgr. | | |
| Exp. I. . . | 41 » | 59,3 | 40,7 | 28,3 | 10,3 | 47,6 | 25,3 | 72,2 | 26,8 |
| Exp. II . . | 47,3 | 53 » | 47 » | 25,2 | 20,8 | 47,6 | 44,3 | 54,8 | 45,3 |

Ce tableau montre que les globules fixent plus de protoxyde d'azote que le plasma, que l'on considère les quantités relatives ou absolues.

**Quantité de protoxyde d'azote dans le sang, au seuil de l'anesthésie, pendant l'anesthésie confirmée, au moment de la mort.** — *Société de Biologie*, 1908, t. LXIV, p. 502.

Cette question a été étudiée par Jolyet et Blanche et par Oliver et Garrett. Les études de ces auteurs n'ont porté que sur la phase d'anesthésie confirmée. J'ai repris ces expériences en les complétant.

J'ai opéré très simplement de la façon suivante : Les animaux (chiens) sont astreints à respirer, par l'intermédiaire des soupapes à eau de Müller, le protoxyde d'azote pur introduit dans un gazomètre de de Saint-Martin, ou plus simplement et mieux dans un sac de caoutchouc. Quand l'anesthésie est obtenue, on fait une prise de sang artériel avec une seringue et on y dose le protoxyde d'azote en suivant la technique dont je viens de parler.

Les résultats sont les suivants :

| | PROTOXYDE D'AZOTE pour 100 gr. de sang | |
|---|---|---|
| | En volume à 0° et à 760 | En poids |
| | c.c. | mgr. |
| Au seuil de l'anesthésie (ce point est délicat à observer à cause de la rapidité avec laquelle l'anesthésie est obtenue) . . . . . . . . . . | 20 | 40 |
| Au moment de l'anesthésie déclarée. . . . . . | 25 | 50 |
| Au moment de la mort, juste à l'instant qui précède la syncope respiratoire. . . . . . . | 30 | 60 |

## 5° ÉTUDE COMPARÉE DES ANESTHÉSIQUES GÉNÉRAUX. MÉCANISME D'ACTION

**Les anesthésiques généraux au point de vue chimico-physiologique.** — 1 vol. in-8° jésus, 213 p., 30 fig., 1908. Paris, O. Doin, éditeur.

**Sur l'anesthésie par l'éther parallèle avec l'anesthésie chloroformique.** — *Comptes Rendus*, 1907, t. CXLIV, p. 341.

### 1° Étude comparée.

On trouvera résumé page 78 un parallèle entre l'anesthésie par l'éther et l'anesthésie chloroformique. J'ai complété ce travail dans mon ouvrage sur les *Anesthésiques généraux au point de vue chimico-physiologique*. On trouvera réunis de la page 175 à 188 pour les quatre anesthésiques toute une série de documents analytiques puisés dans les travaux que je viens de résumer dans ce troisième chapitre; ils sont relatifs à la dose anesthésique, à la dose mortelle, à l'élimination, à la quantité dans les tissus, à la répartition entre les globules et le plasma. Je n'y reviens pas; qu'il me suffise de signaler que l'élimination de l'anesthésique, et cela était à prévoir, est d'autant plus rapide que le point d'ébullition est moins élevé et ainsi, protoxyde d'azote, chlorure d'éthyle, éther, chloroforme se rangent dans cet ordre au point de vue de leur rapidité d'élimination.

Dans un autre ordre d'idées, le chloroforme est, de tous les anesthésiques, celui qui se fixe avec la plus grande énergie sur les globules du sang (7 à 8 fois plus que dans le plasma), suivi du chlorure d'éthyle (3 fois plus), du protoxyde d'azote (un peu plus de la moitié) et de l'éther (égalité).

### 2° Mécanisme d'action.

Cette étude n'a pas fait spécialement l'objet de notes ou mémoires ayant paru dans les périodiques spéciaux. Elle a été spécialement développée dans la thèse de Mme Frison-Laborde, exécutée sous ma direction et soutenue à la Facutté de Médecine de Paris en 1907 ainsi que dans mon ouvrage les *Anesthésiques généraux au point de vue chimico-physiologique* où elle fait l'objet du chapitre VI (p. 189 à 207).

Étant donnée l'importance de cette question, je me permettrai d'entrer dans quelques détails.

Hans Meyer et Overton ont été les premiers à proposer simultanément une théorie de l'action des anesthésiques, basée sur une expérimentation soignée et que l'on peut très brièvement résumer cemme il suit :

La cellule en dehors de ses constituants protéiques contient des substances dites *lipoïdes*. On comprend dans ce terme toutes les substances solubles dans l'éther ou le chloroforme : graisses neutres, lécithine, cholestérine et d'autres substances non encore déterminées.

Pour ces auteurs, toutes les substances capables de dissoudre les lipoïdes ou d'être dissoutes par eux ont une action anesthésique. L'intensité de cette action, fait remarquable, varie dans le même sens qu'un *coefficient de partage* qui exprime la solubilité dans la graisse par rapport à la solubilité dans l'eau. Ceci revient à dire que plus une substance sera soluble dans les graisses ou composés chimiquement voisins (lipoïdes) et moins elle sera soluble dans l'eau (coefficient de partage très grand) plus son action narcotique — mesurée par le minimum de substance capable d'anesthésier les animaux mis en expériences : grenouilles et têtards — sera intense. Hans Meyer, Overton ont vérifié cette hypothèse en procédant à un grand nombre d'expériences sur des substances très diverses; non seulement sur les anesthésiques proprement dits, mais encore sur des composés possédant un effet narcotique manifeste.

Dès lors, le mécanisme de l'action des anesthésiques apparaît pour ces auteurs comme devant être le suivant : L'agent anesthésique du fait de sa solubilité dans les lipoïdes et réciproquement, est fixé par les lipoïdes des cellules. Les organes les plus riches en lipoïdes sont naturellement les premiers atteints et avec le maximum d'intensité. C'est le cas du système nerveux; l'anesthésie est alors la manifestation du trouble qui résulte de la fixation, essentiellement d'ordre *physique*, de l'agent anesthésique par le système nerveux.

Déjà un certain nombre de faits, ceux anciens de Pohl sur la teneur en chloroforme du cerveau et des globules sanguins, ceux nouveaux que j'ai rapportés plus haut (p. 59, 77 et 83) sur la fixation des anesthésiques par le cerveau, le bulbe, le tissu adipeux lui-même, faits sur lesquels j'ai déjà insisté, confirment dans ces grandes lignes les hypothèses de Hans Meyer et d'Overton. Mais il y a plus : dans le cas particulier du chloroforme, la solubilité dans l'eau est négligeable vis-à-vis de la solubilité dans les graisses et les lipoïdes, et il serait alors possible d'admettre que les lipoïdes sont les *seules* substances qui entrent en jeu dans la fixation de l'anesthésique au cours de la narcose. S'il en était ainsi, la quantité de chloroforme fixée par un tissu devrait dépendre de la quantité de

graisse ou de lipoïdes qu'il renferme. En définitive, le rapport entre la teneur d'un organe en chloroforme et la teneur de ce même organe en graisses et lipoïdes, devrait être en nombre commun à tous les organes situés dans les mêmes conditions circulatoires.

C'est l'étude à laquelle nous nous sommes livrés Mme Frison-Laborde et moi, en nous limitant toutefois au plus important de tous les organes : le système nerveux.

Or, en suivant la technique indiquée dans un travail précédemment analysé (p. 61) j'ai mentionné la réalité de ce fait de la proportionnalité entre la quantité de chloroforme fixé par la substance grise et la substance blanche, et la quantité d'extrait chloroformé (lipoïdes) qu'elles contiennent.

Le tableau suivant résume nos expériences dans les cas d'anesthésies *prolongées* et *mortelles* qui seules permettent de réaliser la saturation maxima des centres nerveux, et de leurs différentes parties constitutives :

| Nos des expériences | Tissu | Pour 100 gr. de tissu frais — Quantité de chloroforme | Pour 100 gr. de tissu frais — Quantité d'extrait chloroformé (lipoïdes) | Rapport de ces deux quantités multiplié par 100 [1] |
|---|---|---|---|---|
| | | mgr. | gr. | |
| Exp. I. | Cerveau | 45 | 11,1 | 0,41 |
| Exp. II. | Bulbe | 52,8 | 12,1 | 0,44 |
| | Cervelet | 45,7 | 12,3 | 0,37 |
| | Cerveau | 43,5 | 10,1 | 0,43 |
| Exp. III. | Substance grise | 38 | 8,4 | 0,45 |
| | Substance blanche | 60 | 14,6 | 0,41 |
| | Cerveau | 48 | 11,3 | 0,42 |
| Exp. IV. | Substance grise | 38,5 | 8,2 | 0,47 |
| | Substance blanche | 71 | 16,9 | 0,42 |
| | Bulbe | 67 | 16,4 | 0,40 |
| | Cerveau | 48 | 11,6 | 0,41 |
| Exp. V. | Substance grise | 37,5 | 8.7 | 0,43 |
| | Substance blanche | 60 | 14,8 | 0,40 |
| | Cervelet | 35,1 | 9,3 | 0,38 |
| | Cerveau | 43 | 10,7 | 0,40 |
| Exp. VI. | Substance grise | 40 | 8,6 | 0,44 |
| | Substance blanche | 63,2 | 14,3 | 0,46 |
| | Bulbe | 66,5 | 16,7 | 0,39 |
| | Cervelet | 37,1 | 9,8 | 0,37 |
| | Cerveau | 50 | 10,8 | 0,45 |

[1] Ce rapport représente nécessairement le poids de chloroforme fixé par 100 grammes d'extrait chloroformé (lipoïdes).

Ainsi donc de ce tableau il résulte qu'au moment de la mort après une anesthésie prolongée :

1° Les différentes parties des centres nerveux fixent des quantités différentes de chloroforme; le bulbe plus que le cerveau, la substance blanche plus que la substance grise; or, ils contiennent respectivement plus de lipoïdes représenté par l'extrait chloroformé.

2° 100 grammes de ces lipoïdes fixent toujours, à très peu près, la même quantité de chloroforme : 0 gr. 40 à 0 gr. 45 pour le cerveau, la substance grise et la substance blanche; 0 gr. 35 à 0 gr. 40 pour le cervelet et le bulbe, et ainsi au moment de la mort cette quantité représente un point de saturation : la saturation mortelle.

C'est là une vérification extrêmement nette de l'hypothèse de Hans Meyer et d'Overton.

Nous avons étendu nos recherches en déterminant la valeur du rapport

$$\frac{\text{Quantité de chloroforme}}{\text{Quantité d'extrait chloroformé}} \times 100$$

qui représente en définitive, comme je viens de l'indiquer, la quantité de chloroforme fixé par 100 grammes d'extrait chloroformé, non plus dans le cas d'anesthésie *prolongée* et *mortelle* (tableau précédent), mais aussi dans le cas d'anesthésie *mortelle* et de durée *différente*, et dans le cas d'anesthésie *prolongée* et *non mortelle*. Les tableaux suivants résument nos expériences :

*Anesthésies mortelles et de durées différentes.*

| Nos des expériences et durée de l'anesthésie | Tissu | Pour 100 gr. de tissu frais — Quantité de chloroforme | Pour 100 gr. de tissu frais — Quantité d'extrait chloroformé (lipoïdes) | Rapport de ces deux quantités multiplié par 100 |
|---|---|---|---|---|
| | | mgr. | gr. | |
| Exp. I. Durée : 2h30m | Substance grise | 40,4 | 8,65 | 0,46 |
| | Substance blanche | 43,4 | 22,3 | 0,19 |
| | Bulbe | 61,5 | 16,1 | 0,38 |
| | Cervelet | 46,7 | 11,5 | 0,40 |
| | Cerveau | 46,6 | 13,2 | 0,35 |
| Exp. II. Durée : 12′ | Substance grise | 37,2 | 7,95 | 0,46 |
| | Substance blanche | 70 | 20,25 | 0,35 |
| | Bulbe | 73,8 | 18,4 | 0,40 |
| | Cervelet | 51,5 | 12,4 | 0,42 |
| | Cerveau | 53,6 | 12,65 | 0,42 |
| Exp. III. Durée : 22′ | Substance grise | 45,4 | 9,35 | 0,48 |
| | Substance blanche | 65 | 20,9 | 0,31 |
| | Cerveau | 54,6 | 13,6 | 0,40 |

| N<sup></sup>os des expériences et durée de l'anesthésie | Tissu | Pour 100 gr. de tissu frais — Quantité de chloroforme | Quantité d'extrait chloroformé (lipoïdes) | Rapport de ces deux quantités multiplié par 100 |
|---|---|---|---|---|
| | | mgr. | gr. | |
| Exp. IV. Durée : 34' | Substance grise | 34,2 | 7,35 | 0,46 |
| | Substance blanche | 68,3 | 16,3 | 0,42 |
| | Bulbe | 63 | 17,5 | 0,36 |
| | Cervelet | 38,5 | 10,7 | 0,36 |
| | Cerveau | 43,1 | 10,1 | 0,43 |
| *Anesthésie prolongée et non mortelle.* | | | | |
| Exp. V. Durée : une heure | Substance grise | 31,6 | 8,3 | 0,38 |
| | Substance blanche | 67,5 | 20,8 | 0,32 |
| | Bulbe | 60,5 | 18,75 | 0,32 |
| | Cervelet | 43,5 | 10,75 | 0,40 |
| | Cerveau | 39,7 | 11,9 | 0,33 |

Ce tableau montre qu'après une anesthésie de courte durée, mais mortelle, les différentes parties du système nerveux central n'ont pas toutes atteint la teneur en chloroforme correspondant au point de saturation de l'extrait chloroformé. La substance grise est celle qui se sature le plus rapidement; elle a atteint son point de saturation (0 gr. 46 de chloroforme pour 100 grammes d'extrait chloroformé) au bout de deux minutes et demie (Exp. I), alors que la substance blanche l'atteint en trente-cinq minutes (Comparer Exp. I et Exp. IV). Ce fait n'a rien qui doive surprendre, étant donnée la différence de vascularisation des deux tissus que l'anatomie nous enseigne. Le sang, véhicule du chloroforme, arrive à ces différents territoires du cerveau avec un débit différent et les imprègne par suite d'une façon différente. C'est seulement au bout d'un temps plus long, que le territoire le moins vascularisé, en fait la substance blanche, acquiert son maximum de saturation.

Enfin, le même tableau nous indique qu'après une anesthésie même très prolongée, mais non mortelle, aucune des parties des centres nerveux n'a atteint sa saturation mortelle.

Dans un autre ordre d'idées, ce tableau nous enseigne encore que la mort peut survenir sans que la substance blanche soit saturée. Au contraire, au moment de la mort, la substance grise et le bulbe ont toujours atteint leur point de saturation aussi courte qu'ait été la durée de l'anesthésie.

Et finalement, en se basant, d'une part, sur les faits expérimentaux apportés par Hans Meyer et Overton à l'appui de leur théorie et sur nos propres expériences. d'autre part, sur les faits non moins bien établis par Moore et Roaf, puis Roaf,

de l'existence d'une combinaison physique ou chimique de la matière protéique de la cellule avec le chloroforme et un changement notable dans l'état physique des constituants inorganiques des tissus (libération de sels minéraux), nous pourrons formuler l'action du chloroforme de la façon suivante :

Il existe une relation évidente, indiscutable, entre l'anesthésie et la fixation du chloroforme par les lipoïdes. Ces corps sont les seuls qui fixent le chloroforme. Nous ne voulons pas dire par là que cette fixation du chloroforme par les lipoïdes soit en elle-même la cause de l'anesthésie. Mais il est possible qu'elle suffise pour modifier les fonctions des autres constituants, et en particulier les constituants protéiques, de la cellule. De ce trouble résulterait l'abolition de la sensibilité, devant naturellement cesser avec la respiration de l'air pur et l'élimination simultanée de l'anesthésique, fixé par les éléments anatomiques, grâce à l'arrivée d'un sang artérialisé ayant déjà effectué sa décharge de l'anesthésique au niveau du poumon.

Tout ce qui vient d'être dit s'applique exclusivement au chloroforme; on peut se demander si cette hypothèse peut s'étendre aux autres anesthésiques généraux : éther, chlorure d'éthyle, protoxyde d'azote.

Pour l'éther et le chlorure d'éthyle, on peut répondre par l'affirmative. En effet, tous deux sont des dissolvants des lipoïdes, tous deux sont fixés par les graisses de l'organisme avec énergie, pour tous deux, les quantités fixées par le cerveau et le bulbe, riches en lipoïdes, sont supérieures à celles fixées par les autres tissus.

Quant au protoxyde d'azote, il possède cette curieuse propriété — commune avec l'acide carbonique, d'ailleurs anesthésique général dans certaines conditions — d'être absorbé en quantité importante par l'huile.

Il y a donc là toute une série d'expériences parallèles à celles entreprises sur le chloroforme, à poursuivre sur les trois autres anesthésiques généraux; elles seront délicates, car elles se compliqueront du fait, et de leur solubilité respective dans l'eau, qui ne devient plus négligeable vis-à-vis de la solubilité dans les graisses, et de leurs propriétés physiques (état gazeux pour le chlorure d'éthyle et le protoxyde d'azote). Il est inutile d'ajouter combien les résultats en seraient intéressants pour compléter nos conceptions actuelles sur le mécanisme d'action des anesthésiques.

---

# CHAPITRE IV

## RECHERCHES DE PHYSIOLOGIE ET DE CHIMIE PHYSIOLOGIQUE RELATIVES AU FŒTUS HUMAIN, AU PLACENTA ET A LA GLANDE MAMMAIRE. MÉCANISME DU PASSAGE DES SUBSTANCES CHIMIQUES DE LA MÈRE AU FŒTUS

### 1° FŒTUS ET PLACENTA

**Sur le passage de l'alcool ingéré de la mère au fœtus, en particulier chez la femme.** — *Société de Biologie*, 1899, t. LI, p. 980.

**Passage de l'alcool ingéré de la mère au fœtus. Passage de l'alcool ingéré dans le lait.** — *L'Obstétrique*, 1900, t. V, p. 97-113.

[Voir aussi « Recherches expérimentales... », p. 96.]

Les expériences ont été faites tout d'abord sur les animaux : chiens, cobayes. L'alcool était introduit dans l'estomac sous forme d'alcool à 10 p. 100. Une heure environ après l'ingestion, les animaux sont sacrifiés et on recueille le sang carotidien. Après quoi les fœtus sont extraits. S'ils sont près du terme et si la quantité d'alcool injectée est grande, on recueille également le sang des carotides; si les fœtus sont trop petits ou si la quantité d'alcool injectée est faible, on compare la teneur en alcool de tout l'organisme fœtal divisé au foie de la mère.

Le tableau suivant résume les expériences :

| Nos des expériences | QUANTITÉ d'alcool absolu ingéré par kgr. | TEMPS de séjour dans l'estomac | QUANTITÉ D'ALCOOL POUR 100 c.c de sang | | QUANTITÉ D'ALCOOL POUR 100 gr de foie | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | de la mère | du fœtus | maternel | fœtal |
| Exp. I (cobaye). . . . | 5 c. c. | 30′ | 0,36 | 0,31 | » | » |
| Exp. II — . . . . | 3 | 1h | 0,47 | 0,35 | » | » |
| Exp. III (chienne) . . . | 3 | 1h30′ | 0,37 | 0,37 | 0,26 | 0,26 (1) |
| Exp. IV (cobaye). . . . | 2 | 1h | 0,20 | » | 0,10 | 0,12 |
| Exp. V — . . . . | 1 | 1h | 0,13 | » | 0,081 | 0,086 |
| Exp. VI — . . . . | 1/2 | 1h15′ | 0,045 | » | 0,015 | 0,02 |

(1) Il s'agit, dans cette expérience, non du tissu fœtal, mais bien du foie fœtal.

Ces expériences démontrent que le passage de l'alcool de la mère au fœtus s'effectue avec une très grande facilité. Les teneurs des deux sangs sont sinon égales du moins très voisines; il en est de même si l'on compare les teneurs en alcool des fœtus et du foie maternel.

La sensibilité de la méthode de dosage de l'alcool m'a permis un certain nombre de recherches chez la femme. En faisant absorber à des femmes en travail une potion de Todd renfermant 60 centimètres cubes de rhum à 45 p. 100 d'alcool, soit 27 centimètres cubes d'alcool absolu (soit une proportion correspondante à 270 centimètres cubes de vin, quantité tout à fait insuffisante pour produire l'ivresse même légère), j'ai pu au moment de l'accouchement constater la présence de l'alcool dans le sang fœtal et le doser.

Pour ce qui concerne le passage de l'alcool ingéré dans le lait, voir plus bas, p. 104.

**Passage de l'alcool ingéré dans quelques glandes et sécrétions génitales.** — *Société de Biologie*, 1900, t. LII, p. 622.

[Voir aussi « Recherches expérimentales... », même page.]

L'alcool ingéré dans l'estomac sous forme d'alcool à 10 p. 100 passe dans les glandes et sécrétions suivantes : testicule, prostate, ovaire, liquide des vésicules séminales et sperme.

Pour chaque expérience, on déterminait à la fois la quantité d'alcool contenue dans l'organe ou liquide étudié et dans le sang au même instant. Les quantités d'alcool sont voisines; le tissu testiculaire en particulier paraît posséder une affinité remarquable pour l'alcool, comme le montrent les dosages comparatifs suivants :

| | | | |
|---|---|---|---|
| Alcool pour 100 gr. de tissu testiculaire . . | 0 c.c. 21 | 0 c.c. 40 | 0 c.c. 23 |
| Alcool pour 100 gr. de sang. . . . . . . . | 0 c.c. 30 | 0 c.c. 48 | 0 c.c. 30 |

**Recherches expérimentales sur l'élimination de l'alcool dans l'organisme. Détermination d'un « alcoolisme congénital ».** — *Thèse de Doctorat en Médecine*, 1 vol. 68 p., Paris, 1900, O. Doin, éditeur.

Ce travail est l'ensemble de mes recherches faites sur l'alcool. Il a fait l'objet de ma thèse de doctorat en médecine.

On peut le diviser en deux parties : une destinée à la technique et à la critique expérimentale, l'autre aux résultats fournis par l'expérience.

Dans un des chapitres de la première partie, je me suis efforcé de faire la démonstration (laquelle n'occupe pas moins de onze pages du texte) que l'alcool est bien, dans toutes mes expériences, la substance qui réduit le bichromate. Cette démonstration, on le conçoit, était essentielle. J'y suis parvenu de la façon suivante :

1° Les liquides distillés ne renferment pas d'aldéhyde;

2° L'oxydation de l'alcool par le bichromate et l'acide sulfurique ne fournit pas, à l'exclusion de tous les autres alcools et matières organiques, d'acide carbonique. (En réalité cependant, dans les conditions indiquées, on en obtient une très petite quantité.) Il suffisait donc d'effectuer la réaction sur les liquides de l'organisme, de telle façon que les gaz dégagés dans la réaction puissent être recueillis. J'ai eu alors recours à l'appareil décrit pages 39 et 40, et l'expérience a démontré que les quantités d'acide carbonique recueilli étaient infimes et sensiblement de même ordre que celles obtenues avec l'alcool pur.

Ce qui justifie tous mes résultats.

Quant aux conclusions générales tirées de ces résultats, en dehors de celles déjà exposées (p. 38) concernant l'élimination de l'alcool, je me permettrai de les formuler en extrayant de mon travail les quelques lignes suivantes :

... Finalement on peut conclure que si : d'une part l'organisme mâle est sous l'influence de l'alcool, les glandes (testicule, prostate) préposées à l'élaboration des liquides fécondants aussi bien que l'ensemble de leurs sécrétions (sperme) sont imprégnées de ce principe. Si, d'autre part, l'organisme femelle, qu'il soit ou non en état de gestation, subit cette même influence, c'est dans le premier cas le fœtus qui est immédiatement atteint, et quelle ne doit pas être alors la toxicité de l'alcool pour un organisme et surtout pour un système nerveux en voie de formation! Dans le second cas, c'est l'ovaire, et par cela même l'ovule qui est touché.

On comprend alors facilement la pathogénie de ce que l'on appelle en clinique : hérédité alcoolique, dont un nombre considérable d'observations et de travaux nous ont appris les conséquences, à savoir : naissances avant terme, avortements, mortinatalité et mortalité infantile, et plus tard, à l'âge adulte, la dégénérescence physique et mentale.

Et ainsi les données expérimentales conduisent à définir, à côté des différentes formes d'éthylisme que nous décrivent les ouvrages de pathologie, une nouvelle forme d'alcoolisme : *celle de l'embryon dès sa conception et pendant son évolution.*

J'ai proposé de nommer cette variété de l'alcoolisme : « ALCOOLISME CONGÉNITAL ».

**Sur le passage de l'alcool dans le liquide amniotique.** — *Société de Biologie*, 1902, t. LIV, p. 754; *Bulletin de la Société d'Obstétrique de Paris*, 1902, p. 259.

**Sur le passage de l'alcool introduit dans le liquide amniotique dans la circulation générale maternelle.** — *Bulletin de la Société d'Obstétrique de Paris*, 1903, t. VI, p. 368.

La question de l'origine du liquide amniotique est encore fort obscure, quoique la science ait à sa disposition une quantité considérable de documents.

Un fait qui paraît bien établi, c'est que si le fœtus prend part à la formation du liquide amniotique, la participation de la mère est indéniable. Mes recherches sur le passage de l'alcool dans le liquide amniotique, entreprises après celles de Zuntz, Wiener, Krukenberg, Bar, Tœrngren, faites avec le sulfate d'indigo, le ferrocyanure de potassium et l'iodure de potassium, ont montré, grâce au dosage de la substance mise en expérience (ce que n'avaient pu faire les auteurs précédents), la rapidité avec laquelle l'alcool apparaît dans le liquide amniotique. L'alcool introduit dans l'estomac de cobaye peut être mis en évidence dans le liquide amniotique cinq minutes après la fin de l'ingestion; d'autre part, les quantités d'alcool dans le sang maternel et dans le liquide amniotique augmentent avec le temps dans les mêmes proportions; je reviendrai sur ces faits page 108 à propos du mécanisme du passage des substances chimiques de la mère au fœtus.

Réciproquement, l'alcool introduit par une seringue de Pravaz dans la cavité amniotique (les expériences ont été faites sur le cobaye) passe très rapidement dans la circulation générale maternelle, comme le montre le dosage de l'alcool dans le sang de la mère, ce qui conduit à admettre l'existence d'échanges au niveau du placenta, d'une intensité tout à fait remarquable. Ces faits ne seront pas, je l'espère, sans intérêt dans l'histoire de l'origine du liquide amniotique.

**Sur la présence de l'oxyde de carbone dans le sang du nouveau-né.** — *Comptes Rendus*, 1901, t. CXXXII, p. 1501; *Société de Biologie*, 1901, t. LIII, p. 611.

Les expériences ont été faites à Paris (clinique Tarnier), dans le service de mon regretté maître, le professeur Budin.

La technique était la suivante : au moment de la naissance, on recueille le sang fœtal par le cordon, côté placentaire, et on extrait immédiatement les gaz du sang par la pompe à mercure en présence d'acide phosphorique.

L'oxyde de carbone est dosé par la méthode à l'acide iodique. (Voir p. 47.)

Dix déterminations ont donné les résultats suivants : pour 100 centimètres

cubes de sang 0 c. c. 10, 0,12, 0,13, 0,11, 0,14, 0,08, 0,10, 0,11, 0,13, dont la moyenne est de 0 c. c. 11.

Il faut maintenant démontrer que le gaz qui réduit l'acide iodique est bien l'oxyde de carbone. A cet effet, on recueille dans une même cloche les gaz extraits de 495 centimètres cubes de sang. On se débarrasse successivement de l'acide carbonique par la potasse, de l'oxygène par l'hydrosulfite de soude (on sait que l'absorption de l'oxygène par le pyrogallate de potasse est accompagnée de la formation d'une petite quantité d'oxyde de carbone : Boussingault, Bertbelot). Le gaz restant étant agité avec un volume très petit (6 c. c.) de sang privé d'oxygène, on constate : 1° une absorption; 2° le gaz après absorption ne réduit plus l'acide iodique; 3° le sang qui a effectué l'absorption décomposé dans le vide en présence d'acide phosphorique, fournit à nouveau un gaz qui réduit l'acide iodique, dont le volume est égal à celui qui correspondait à l'absorption primitive par le sang.

Ces réactions caractérisent l'oxyde de carbone, et la quantité de ce gaz, tout calcul fait, correspond à 0 c. c. 105 pour 100 centimètres cubes de sang, chiffre qui concorde absolument avec le chiffre moyen obtenu par analyse directe.

**Passage de l'oxyde de carbone de la mère au fœtus.** — *Comptes Rendus*, 1901, t. CXXXIII, p. 67; *Société de Biologie*, 1901, t. LIII, p. 711.

Gréhant et Quinquaud avaient déjà montré que, pour de fortes proportions d'oxyde de carbone respiré par un animal en état de gestation, l'oxyde de carbone passe de la mère au fœtus. La proportion trouvée dans le sang du fœtus, dans les conditions expérimentales mentionnées par ces auteurs, est notablement inférieure à celle trouvée dans le sang de la mère : 5,7 fois moins.

Je me suis demandé s'il en serait de même pour des mélanges dilués d'oxyde de carbone et d'air et dans quelle proportion se ferait la fixation.

Voici les résultats de mes expériences faites sur des cobayes :

| PROPORTION du CO dans l'air | DURÉE de la respiration | OXYDE DE CARBONE pour 100 c.c. de sang maternel | pour 100 c.c. de sang fœtal |
|---|---|---|---|
| 1 : 10.000 | 1 h. 30′ | 0,75 | 0,75 |
| 1 : 5.000 | » | 1,45 | 1,45 |
| 1 : 2.500 | » | 2,7 | 2,7 |
| 1 : 1.000 | » | 7 | 6,8 |
| 1 : 500 | » | 12,4 | 11,1 |
| 1 : 250 | » | 15,1 | 13,3 |
| 1 : 100 | 50′ (mort) | 15,7 | 3,75 |
| 1 : 50 | 15′ (mort) | 15,5 | 2,8 |
| 1 : 10 | 5′10″ (mort) | 16,2 | 1,7 |

Ainsi, pour des mélanges d'air et d'oxyde de carbone dont la proportion varie entre 1 p. 1000 et 1 p. 10000, les teneurs des deux sangs en oxyde de carbone sont identiques. Au-dessous de 1 p. 1000, la proportion de gaz toxique contenue dans le sang fœtal devient inférieure à celle qui est contenue dans le sang maternel, et la différence va en s'accentuant d'autant plus que le mélange mortel est respiré moins longtemps.

Dans un autre ordre d'idées, il est aussi intéressant de dégager de ce tableau la vérification, pour le cobaye, de la loi d'absorption que M. Gréhant a établie pour le chien. On voit, en effet, que pour une même durée de respiration d'une heure et demie, et pour des mélanges compris entre 1 p. 1000 et 1 p. 10000, les nombres 0,75, 1,45, 2,7, 7 centimètres cubes, représentant l'oxyde de carbone fixé par 100 centimètres cubes de sang, sont à très peu près entre eux comme 1, 2, 4 et 10, c'est-à-dire dans le rapport des mélanges respirés à 1 p. 10000, 1 p. 5000, 1 p. 2500, 1 p. 1000.

**Sur la dissociation de l'hémoglobine oxycarbonée mise au contact d'un milieu vivant.** — *Société de Biologie*, 1901, t. LIII, p. 935.

**Sur la dissociation de l'hémoglobine oxycarbonée au niveau des branchies.** (En collaboration avec Lucien Camus.) — *Société de Biologie*, 1903, t. LV, p. 792.

Ce fait très intéressant que l'oxyde de carbone peut passer de la mère au fœtus et que les proportions d'oxyde de carbone dans le sang maternel et dans le sang fœtal peuvent s'égaliser (alors que les deux circulations maternelle et fœtale sont complètement indépendantes) m'a suggéré l'idée d'une série d'expériences dans lesquelles je mettrais en jeu non plus le placenta, mais un organe qui joue le même rôle au point de vue respiratoire, à savoir : les branchies chez les poissons.

Dans la première série d'expériences, j'ai placé des carpes dans des milieux renfermant de l'eau distillée tenant en dissolution de l'hémoglobine oxycarbonée. (Sang : 120 centimètres cubes : Eau 3 litres.)

Dans ces conditions, le sang de la carpe se charge en oxyde de carbone dans des proportions notables.

En collaboration avec le Dr Lucien Camus, nous avons répété les mêmes expériences, mais cette fois en ayant soin de placer les animaux, non dans du sang laqué, c'était le cas des expériences précédentes, mais, au contraire, dans un milieu où les globules conservent toute leur intégrité. Ce milieu a été réalisé simplement par une solution de chlorure de sodium à 7 p. 1000.

Les analyses, faites sur neuf carpes, montrent que dans ce nouveau milieu le sang du poisson fixe tout aussi bien l'oxyde de carbone; et ainsi, le résultat est le même que les branchies du poisson soient entourées par des globules oxycarbonés ou qu'elles baignent dans une solution d'hémoglobine oxycarbonée.

Ces expériences montrent aussi que les branchies se comportent d'une façon analogue au placenta, et elles permettront peut-être d'aborder par une voie plus simple la question du mécanisme, encore indéterminé, du passage de l'oxyde de carbone de la mère au fœtus.

**Passage du chloroforme de la mère au fœtus.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 373.

**Passage du chloroforme de la mère au fœtus et du chloroforme dans le lait.** — *Bulletin de la Société d'Obstétrique*, 1906, t. IX, p. 189-195.

Ce passage est intéressant à étudier à deux points de vue :

1° Connaître les quantités de chloroforme qui imprègnent l'organisme fœtal au moment de l'anesthésie de la mère;

2° Etant donnée la forte proportion de chloroforme fixée par les globules sanguins (p. 60), apporter de nouveaux documents à ce que nous savons déjà sur le passage de la mère au fœtus de certaines substances possédant une affinité élective pour le globule sanguin, passage qui, *a priori*, paraît invraisemblable, et qui n'en est pas moins réel, je veux parler ici de l'oxyde de carbone, pour lequel j'ai fait la démonstration soit directe (p. 99), soit indirecte et par analogie (p. 100).

Mes expériences ont été faites sur le cobaye en suivant la technique exposée pour l'alcool (p. 95); le dosage du chloroforme dans le sang et les tissus est fait comme il est indiqué plus haut page 53.

Je résume ici mes expériences; les nombres représentent les quantités de chloroforme en milligrammes pour 100 grammes de sang ou de tissu en faisant remarquer qu'en ce qui concerne le sang maternel les analyses se rapportent à un mélange de sang artériel et veineux.

| | Exp. I Mort rapide en 5 minutes | Exp. II Sacrifice après 34 minutes | Exp. III Mort par le chloroforme après 45 min. | Exp. IV Sacrifice après 55 minutes | Exp. V Sacrifice après 90 minutes |
|---|---|---|---|---|---|
| Sang maternel. . . . . | » | 30 | 11,75 | 22 | 17,5 |
| Sang fœtal . . . . . . . | » | 10 | 12,5 | 14 | 14 |
| Foie maternel. . . . . . | 12,1 | 21,5 | 49,5 | 47,5 | 36 |
| Foie fœtal. . . . . . . . | 7,85 | 34,5 | 63 | 30 | 57,5 |

Ces expériences suggèrent les conclusions suivantes :

1° Le chloroforme passe de la mère au fœtus; la quantité de chloroforme dans le foie du fœtus est en général supérieure (Exp. I, II, III et V) à la quantité de chloroforme contenue dans le foie de la mère; cela tient peut-être à ce que la proportion de lécithine, dans le foie fœtal, est supérieure à celle contenue dans le foie maternel ;

2° Ce passage est comparable, par sa rapidité, au passage des substances très solubles rapidement diffusibles, telles que l'alcool, imprégnant dans les mêmes proportions globules et plasma, et par son mécanisme au passage des substances ayant une affinité élective pour le globule sanguin, comme l'oxyde de carbone (voir plus haut p. 99).

Pour ce qui concerne le passage du chloroforme dans le lait, voir page 104.

**Passage de l'éther de la mère au fœtus.** — *Société de Biologie*, 1908, t. LXIV, p. 329.

Mes expériences ont été faites sur le cobaye en suivant une technique identique à celle exposée pour l'alcool et le chloroforme (p. 95). Les méthodes de dosage dans le sang et les tissus ont été indiquées page 72. Les résultats sont les suivants :

| | Exp. I Sacrifice après 8 min. d'anesthésie | Exp. II Sacrifice après 21 minutes | Exp. III Sacrifice après 30 minutes |
|---|---|---|---|
| Ether en mgr. pour 100 gr. de sang maternel. . . | 83,5 (1) | 117 | 117 |
| — — sang fœtal. . . . . | 69 | 96 | 98,5 |
| — — foie maternel . . . | 72,5 | 107 | 104 |
| — — foie fœtal . . . . . | 79 | 134 | 126 |

1. L'anesthésie, d'une façon générale, a été extrêmement légère.

Nous pouvons tirer de ces expériences les conclusions suivantes :

L'éther passe de la mère au fœtus, et de même que pour le chloroforme, la quantité d'éther contenue dans le foie fœtal est supérieure à celle contenue dans le foie maternel; la plus grande proportion de lécithine contenue dans le foie fœtal en est vraisemblablement la cause.

**Sur la capacité respiratoire du sang du fœtus à diverses périodes de la vie fœtale.** — *Société de Biologie*, 1901, t. LIII, p. 120.

Trente-deux déterminations de capacité respiratoire (volume d'oxygène, en centimètres cubes, fixé par 100 centimètres cubes de sang) ont été faites.

Les résultats sont les suivants :

Chez un fœtus de 6 mois 1/2 pesant 1.320 gr., la capacité respiratoire était de 23,6;

Chez un groupe de fœtus (5) de 8 mois, pesant 2.000 à 2.500 gr., la capacité respiratoire était en moyenne de 22,2;

Chez un groupe de fœtus (8) de 8 mois à 8 mois 1/2, pesant de 2.500 à 3.000 gr., la capacité respiratoire était en moyenne de 23,3;

Chez un groupe de fœtus (12) à terme, pesant 3.000 à 3.500 gr., la capacité respiratoire était en moyenne de 23,3;

Chez un groupe de fœtus (6) à terme, pesant 3.500 à 4.000 gr., la capacité respiratoire était en moyenne de 23,2;

Aussi la capacité respiratoire moyenne est représentée par un chiffre sensiblement constant.

**Le fer dans le sang des nouveau-nés.** (En collaboration avec M. G. Van Vyve.) — *Société de Biologie*, 1902, t. LIV, p. 581.

Les 108 dosages de fer par la méthode de L. Lapicque ont donné les résultats moyens suivants :

| | |
|---|---|
| Nouveau-nés à terme (47 cas). . . . . . . | 0 gr. 045 pour 100 gr. de sang. |
| Nouveau-nés avant terme (41 cas). . . . . | 0 gr. 047 — |

Pour les nouveau-nés issus de mère albuminurique (15 cas), moyenne 0 gr. 030

Chez les fœtus morts et macérés (3 cas), la quantité de fer baisse considérablement et peut devenir moitié de la proportion normale.

Les détails sur le sexe, le poids de l'enfant, les particularités de la grossesse le mode de terminaison, etc., etc., sont consignés dans le travail de G. Van Vyve : « Le fer dans le sang des nouveau-nés. » (*Thèse*, Paris, 1902.)

## 2° GLANDE MAMMAIRE

**Sur le passage de l'alcool ingéré dans le lait chez la femme.** — *Société de Biologie*, 1899, t. LI, p. 982.

**Dosage comparatif de l'alcool dans le sang et dans le lait après ingestion d'alcool. Remarques sur le dosage de l'alcool dans le sang et dans le lait.** — *Comptes Rendus*, t. CXXX, p. 855; *Société de Biologie*, 1900, t. LII, p. 295 et 297.

[Voir aussi « Recherches expérimentales », page 96.]

Les expériences ont été entreprises tout d'abord sur les animaux : chienne, brebis, auxquelles on injectait de l'alcool à 10 p. 100 dans l'estomac, elles ont été ensuite complétées par des recherches cliniques faites sur la femme.

On peut conclure de ces expériences ne comportant pas moins de 60 dosages, tant dans le lait que dans le sang, que l'alcool passe dans le lait avec une très grande facilité; les quantités d'alcool dans le lait et dans le sang au même instant sont très voisines.

Les quelques chiffres suivants tirés d'une expérience sur une brebis sont tout à fait démonstratifs : la quantité d'alcool ingéré a été de 3 c. c. d'alcool absolu par kgr., sous forme d'alcool à 10 p. 100, et les prises ont été faites entre 1 heure et 7 h. 30 après la fin de l'ingestion :

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Alcool pour 100 c.c. de lait. . . . | 0cc19 | 0cc21 | 0cc20 | 0cc18 | 0cc13 |
| Alcool pour 100 c.c. de sang . . . | 0,21 | 0,23 | 0,21 | 0,19 | 0,14 |

Quoique la proportion relative de l'alcool dans le lait soit faible, il n'y a pas de doute que l'on ne puisse expliquer par ce passage d'alcool dans le lait des nourrices les troubles nerveux, voire les convulsions de nouveau-nés, rapportés par les observations cliniques d'un certain nombre d'auteurs, observations d'après lesquelles l'état pathologique des nourrissons aurait eu pour origine l'alcoolisme de la nourrice.

**Sur le passage du chloroforme dans le lait et quelques points particuliers de l'anesthésie chloroformique chez la chèvre.** — *Société de Biologie*, 1906, t. LX, p. 720.

Des expériences ont été faites sur deux chèvres fournissant du lait en abondance.

Dans la première expérience, on a, dès le début, découvert l'artère carotide, anesthésié l'animal, et l'anesthésie, une fois obtenue, a été continuée jusqu'à ce que la mort s'ensuive. Pendant toute la période d'anesthésie, on a fait des prises régulières de sang et de lait dans lesquelles le chloroforme a été dosé par la méthode qui a été décrite page 53; j'ai trouvé :

| TEMPS COMPTÉ depuis le début de la respiration | CHLOROFORME pour 100 gr. de sang | CHLOROFORME pour 100 gr. de lait |
|---|---|---|
| | mgr. | mgr. |
| 5 minutes | 20 | 6,5 |
| 15 — | 21 | 12 |
| 30 — | 21 | 16 |
| 45 — | 26,5 | 25,5 |
| 60 — | 27,5 | 36,5 |
| 75 — | 27,5 | 49,5 |
| 94 — (mort de l'animal) | 37,5 | 60 |

Dans la seconde expérience, l'animal étant anesthésié, on a découvert l'artère carotide; à un moment déterminé, on a cessé l'administration du chloroforme et fait ensuite des prises simultanées de sang et de lait; on a ainsi suivi l'élimination de l'agent anesthésique dans les deux liquides étudiés; j'ai trouvé :

| TEMPS COMPTÉ depuis la cessation du chloroforme | CHLOROFORME pour 100 gr. de sang | CHLOROFORME pour 100 gr. de lait |
|---|---|---|
| | mgr. | mgr. |
| 0 minute | 25,5 | 42,5 |
| 3 — | 19,5 | » |
| 5 — | 15,5 | 40 |
| 12 — | 13,5 | » |
| 30 — | 9,5 | 32,5 |
| 60 — | 9 | 19 |
| 2 heures | 6,5 | 12 |
| 3 — | 4 | 9 |

De ces deux expériences, qui se complètent mutuellement, on peut conclure au passage du chloroforme dans le lait; l'examen comparatif des quantités de chloroforme contenues dans le lait et dans le sang montre, qu'à un certain moment, la quantité contenue dans le lait peut dépasser très notablement la quantité contenue dans le sang. Ceci n'a d'ailleurs rien qui doive surprendre, depuis que l'on connaît l'affinité élective du chloroforme pour les substances grasses (voir page 58); le lait, par le beurre qu'il contient, n'échappe pas à la règle générale.'

**Passage de l'éther dans le lait.** — *Société de Biologie*, 1908, t. LXIV, p. 347.

L'expérience a été faite sur une chèvre de 38 kg. 5 ayant mis bas huit jours auparavant et fournissant du lait en abondance; l'anesthésie est obtenue en astreignant l'animal à respirer à travers les soupapes de Müller, renfermant un mélange convenable d'éther et d'huile.

Dans une première partie de l'expérience qui a duré 90 minutes, j'ai suivi dans une même mamelle la fixation progressive de l'éther, puis au bout de ce temps j'en ai cessé l'administration et suivi la disparition pendant 7 heures consécutives. Les résultats sont les suivants :

| PÉRIODE D'ABSORPTION | ÉTHER pour 100 c.c. de lait |
|---|---|
| | mgr. |
| Après 14 minutes de respiration de l'éther | 35 |
| — 33 — — | 58,5 |
| — 58 — — | 80 |
| — 68 — — | 95 |
| — 75 — — | 112 |
| — 90 — — | 120,5 |
| PÉRIODE D'ÉLIMINATION | |
| Après 15 minutes de respiration d'air pur | 95,5 |
| — 30 — — | 72,5 |
| — 60 — — | 47,5 |
| — 2 heures — | 22 |
| — 4 — — | 7,5 |
| — 7 — — | 0 |

De cette expérience, on peut conclure que l'éther passe dans le lait, les quantités fixées sont notables, et, comme pour le chloroforme, c'est par la substance grasse, le heurre, que le lait fixe l'éther en proportion élevée.

## 3° MÉCANISME DU PASSAGE DES SUBSTANCES CHIMIQUES DE LA MÈRE AU FŒTUS

**Étude d'ensemble sur le passage des substances chimiques de la mère au fœtus. Mécanisme de ce passage.** — *L'Obstétrique*, 1909, nouvelle série, t. II, p. 840-865.

L'étude du passage de la mère au fœtus des substances chimiques de natures diverses a suscité depuis longtemps un très grand nombre d'expériences. Cela se

conçoit d'ailleurs aisément. Que ce soit le physiologiste qui cherche par un moyen indirect à se rendre compte, soit du mécanisme des échanges si importants qui se font au niveau du placenta, soit de l'origine encore si discutée du liquide amniotique; que ce soit le thérapeute qui s'enquiert de savoir si tel ou tel médicament très actif peut être administré à la mère sans danger pour le fœtus, ou encore s'il n'est pas possible d'espérer une médication fœtale par le passage voulu d'une substance à travers le placenta, l'un comme l'autre demandent à la méthode expérimentale la solution des problèmes qu'ils se sont posés.

La science est à l'heure actuelle assez riche en documents pour que l'on puisse dégager de tous les faits un certain nombre de conclusions générales. — C'est ce que je me suis efforcé de faire dans ce travail.

Dans une première partie, j'ai réuni tous les faits connus concernant :

1° Le passage des gaz et des vapeurs;

2° Le passage des substances minérales;

3° Le passage des substances organiques;

faits accumulés dans soixante-dix mémoires originaux différents.

Dans la seconde partie, procédant à l'analyse comparative des travaux ainsi réunis, j'ai donné, solidement appuyée par une série d'observations concordantes, de dosages chimiques précis, une explication rationnelle du passage des substances chimiques de la mère au fœtus.

C'est ce mécanisme que je vais résumer ici.

Hypothèse d'une dialyse appuyée sur une simple classification des substances traversant ou ne traversant pas le placenta. — Si on divise les substances dont on a étudié le passage de la mère au fœtus, de la façon suivante :

1° Substances solubles dans l'eau et diffusibles : *cristalloïdes*;

2° Substances solubles mais non diffusibles : *colloïdes*;

Nous voyons que, du même coup, nous les avons divisées en :

1° Substances qui traversent le placenta;

2° Substances qui ne traversent pas le placenta.

Le mécanisme du passage positif ou négatif des différentes substances chimiques apparaît alors comme fort simple.

*De même que les substances cristalloïdes traversent la membrane d'un dialyseur, de même elles traversent l'épithélium des villosités placentaires. De même que les substances colloïdes, ne traversent pas la membrane d'un dialyseur, de même elles ne traversent pas l'épithélium des villosités placentaires.*

Je sais bien qu'une telle conception du phénomène du passage des substances chimiques de la mère au fœtus est éminemment simpliste, que les auteurs les

plus autorisés la contestent et que Preyer notamment écrit : « D'ailleurs, aucun physiologiste ne contestera aujourd'hui qu'il ne s'agit pas là d'une simple diosmose, que les phénomènes sont beaucoup plus compliqués que ceux qui sont produits par une membrane dialytique... »

Je répondrai à ceci que bien des faits d'expérience se sont accumulés depuis 1887, époque à laquelle Preyer écrivait ces lignes, et que si des phénomènes connexes très compliqués viennent se surajouter à celui de la dialyse pure et simple, — ce que je ne nie pas, les considérant au contraire comme fort probables —, celle-ci n'en reste pas moins le gros phénomène qui s'impose lors de l'observation expérimentale.

Autres arguments en faveur de la dialyse. — Mais la classification, cependant si démonstrative, que je viens d'indiquer, n'est pourtant pas le seul argument que l'on puisse invoquer en faveur de la dialyse, il en est d'autres que je vais exposer maintenant.

*Premier argument.* — Le premier auquel je n'attribue, je le dis tout de suite, qu'une importance secondaire, est le suivant. Si le placenta ou les membranes jouaient un autre rôle que celui d'un dialyseur, on devrait trouver des exceptions au passage des cristalloïdes de la mère au fœtus, véritable sélection qu'exercerait le placenta pour telle ou telle substance; or, à part quelques exceptions, d'ailleurs explicables, ce n'est pas le cas.

*Deuxième argument.* — Le deuxième argument, auquel j'attribue au contraire une grande valeur, repose sur l'observation suivante.

Je fais ingérer, comme je l'ai indiqué plus haut à propos du passage de l'alcool, la même quantité d'alcool (5 centimètres cubes d'alcool absolu par kilogramme) à des cobayes femelles pleines; l'alcool arrive dans l'estomac, il diffuse dans le sang maternel, j'en détermine alors la proportion dans ce sang 5 minutes, 7 minutes 30 secondes, 10 minutes après la fin de l'ingestion; ces quantités naturellement sont différentes, *elles augmentent* avec le temps. Or, si on fait un dosage au même moment dans le sang fœtal et dans le liquide amniotique, on constate aussi que les quantités augmentent.

On trouve :

| | Alcool pour 100 centimètres cubes de | | |
|---|---|---|---|
| | Sang maternel | Sang fœtal | Liquide amniotique |
| | — | — | — |
| | c.c. | c.c. | c.c. |
| Après 5 minutes. . . . . | 0,13 | 0,04 | 0,028 |
| — 7'30" . . . . . . . | 0,16 | 0,055 | 0,037 |
| — 10" . . . . . . . . | 0,37 | 0,12 | 0,075 |

Bien mieux, exprimons par 1 les quantités d'alcool contenues primitivement dans chacun des liquides à l'origine et rapportons respectivement toutes les autres à la première prise comme unité, nous aurons alors le tableau suivant :

| | Sang maternel | Sang fœtal | Liquide amniotique |
|---|---|---|---|
| | — | — | — |
| Au bout de 5 minutes . . . . . | 1 | 1 | 1 |
| — 7'30" . . . . . . . . | 1,23 | 1,37 | 1,32 |
| — 10" . . . . . . . . | 2,84 | 3 | 2,7 |

Pour l'éther dont j'ai étudié ce passage, la comparaison entre le sang maternel et fœtal donne les chiffres suivants (voir le tableau p. 102) :

| Éther pour 100 grammes de | |
|---|---|
| Sang maternel | Sang fœtal |
| — | — |
| mgr. | mgr. |
| 83,5 | 69 |
| 117 | 96 |
| 117 | 98,5 |

Et en prenant le premier chiffre comme unité et rapportant les second et troisième au premier, on a :

| Sang maternel | Sang fœtal |
|---|---|
| — | — |
| 1 | 1 |
| 1,4 | 1,39 |
| 1,4 | 1,42 |

Il est impossible de n'être pas très frappé, qu'il s'agisse de l'alcool ou de l'éther, de la similitude de ces nombres, ils se calquent les uns sur les autres. Ils signifient que plus l'alcool augmente dans le sang maternel, plus il augmente dans le sang fœtal et le liquide amniotique, et *cela exactement dans les mêmes proportions*[1]. Il en est de même pour l'éther en ce qui concerne le sang maternel et le sang fœtal.

Or, cette proportionnalité entre la concentration du liquide dialysé et la concentration primitive du liquide mis à dialyser est caractéristique de la dialyse. Il n'y a donc que *la dialyse*, et *la dialyse seule*, qui puisse expliquer les faits d'expérience que je viens de rappeler.

1. Il ne peut être question naturellement, après cette constatation de la proportionnalité, d'expliquer la présence de l'alcool dans le liquide amniotique en le supposant d'origine fœtale (élimination urinaire). Les intervalles de temps, 5', 7'30", 10', sont d'ailleurs trop courts pour que l'on puisse raisonnablement faire entrer cette origine en ligne de compte.

Il est regrettable que des dosages quantitatifs n'aient pas été faits plus souvent et que les auteurs se soient ordinairement contentés de constater, purement et simplement, le passage de la mère au fœtus de la substance qu'ils étudiaient, sans procéder à des déterminations quantitatives, comme je l'ai fait pour l'alcool et pour l'éther[1].

Je suis convaincu que des tableaux, en tous points semblables à ceux dressés pour ces deux substances, auraient été la généralité.

*Troisième argument.* — Enfin il est un troisième et dernier argument, corollaire du second et par conséquent toujours en faveur de la dialyse : c'est le fait pour le sang fœtal de se charger progressivement de la substance chimique offerte par le sang maternel jusqu'à ce qu'il en contienne autant que ce dernier. On sait, en effet, qu'au bout d'un temps plus ou moins long, les quantités de substance de chaque côté de la membrane d'un dialyseur doivent être sinon égales, du moins très rapprochées. Si nous revenons à notre cas particulier, ceci revient à dire que si, par exemple, une certaine quantité d'alcool dans le sang maternel peut être maintenue constante, la quantité d'alcool dans le sang du fœtus devra à un certain moment l'égaler.

C'est justement ce que l'expérience prouve, et l'alcool est la substance de choix pour ce genre de recherches. Le professeur Gréhant a, en effet, montré qu'en injectant de l'alcool en quantité notable (3 à 5 centimètres cubes d'alcool absolu par kilogramme), dans l'estomac sous forme d'alcool à 10 p. 100, la proportion d'alcool dans le sang, dans les heures qui suivent l'ingestion, reste constante ; toutefois, cette constance qui peut durer plusieurs heures, n'est atteinte qu'après une heure environ. Or, les dosages simultanés dans le sang maternel et dans le sang fœtal après 50 minutes, 1 heure et 1 h. 1/2, périodes de temps différentes, où la constance dans le sang maternel est à peine ou sûrement atteinte, donnent (voir le tableau p. 95) :

| | ALCOOL POUR 100 C.C. | | |
|---|---|---|---|
| | Après 50' | Après 1 heure | Après 1 h. 30 |
| | c.c. | c.c. | c.c. |
| Mère | 0,36 | 0,47 | 0,37 (2) |
| Fœtus | 0,31 | 0,35 | 0,37 |

Ainsi donc, la quantité d'alcool dans le sang fœtal est devenue exactement égale à la quantité contenue dans le sang maternel, dès que, après 1 h. 30, celle-ci est devenue invariable.

1. On a vu, p. 101, pourquoi je ne puis faire état de mes dosages de chloroforme dans le sang maternel.

2. Cet animal (chienne) n'avait ingéré que 4 centimètres cubes d'alcool absolu par kilogramme, les deux autres animaux (cobayes) en avaient reçu 5 centimètres cubes.

Étude particulière du passage de l'oxyde de carbone de la mère au fœtus. — Cette étude mérite une attention toute particulière pour deux raisons : 1° l'oxyde de carbone n'entre pas dans la classification des substances chimiques données plus haut (colloïdes et cristalloïdes, p. 107); 2° les circulations maternelle et fœtale étant complètement indépendantes, et l'oxyde de carbone ayant pour l'hémoglobine l'affinité que l'on connaît, étant par conséquent entièrement fixé sur les globules, il est extrêmement intéressant de savoir comment ce gaz peut passer de la mère au fœtus, à tel point, comme je l'ai montré (v. plus haut, p. 99, et tableau, même page), que les teneurs des deux sangs dans certaines conditions s'égalisent.

Je me suis donc préoccupé de cette question, et on trouvera p. 100 un certain nombre d'expériences entreprises, soit seul, soit en collaboration avec L. Camus, sur le passage de l'oxyde de carbone à travers les branchies du poisson, organes qui jouent au point de vue respiratoire le même rôle que le placenta pour le fœtus.

Or, que l'hémoglobine oxycarbonée qui entoure le poisson soit dissoute (sang laqué) ou que le globule sanguin oxycarboné possède toute son intégrité, le passage a lieu avec la même intensité.

Quel est donc le mécanisme du passage. Il n'y a pas jusqu'ici d'expérience qui permette de répondre d'une manière définitive à cette question, et on en est réduit à l'hypothèse. Je propose la suivante. Quand on empoisonne un animal par l'oxyde de carbone, le sang se charge de gaz toxique. Toutefois, les globules ne sont pas seuls à fixer l'oxyde de carbone, une quantité extrêmement petite mais réelle est dissoute dans le plasma. Ceci posé, on peut admettre que la solution traverse l'épithélium des villosités et qu'elle arrive dans le plasma du sang fœtal contenu dans les capillaires des villosités. Mais, de ce côté, les globules fœtaux indemnes d'oxyde de carbone et avides de ce gaz par leur hémoglobine en débarrassent le plasma; un instant après, le même phénomène se reproduit, et *si le temps est suffisamment long*, — *et seulement dans ce cas*, — il n'a aucune raison pour s'arrêter, si ce n'est au moment où le sang fœtal contient *autant* d'oxyde de carbone que le sang maternel, ce que justement l'expérience vérifie (V. tableau, p. 99).

**Conclusions générales.** — L'analyse des travaux fournis par les auteurs qui ont étudié le passage des substances chimiques de la mère au fœtus, la discussion très serrée des éléments apportés par une série d'observations concordantes et de dosages chimiques rigoureux, permettent d'énoncer la proposition suivante :

*D'une façon générale, les substances chimiques passent ou ne passent pas à travers le placenta suivant qu'elles sont ou ne sont pas dialysables.*

Est-ce à dire que la dialyse soit seule à entrer en ligne de compte? Je ne le pense pas, et j'ai donné plus haut, p. 108, mon opinion à ce sujet.

Que des phénomènes connexes, auxquels on peut même supposer une très grande importance au point de vue physiologique, se passent au niveau du placenta, c'est tout à fait vraisemblable, mais la dialyse n'en reste pas moins le phénomène principal, celui qui impose son sens et domine toute l'expérimentation; c'est le facteur le plus important à considérer — en ce qui est de l'intensité — dans le mécanisme du passage des substances chimiques de la mère au fœtus.

---

## DIVERS

**Essai de neutralisation des sels de Plomb au niveau des centres nerveux.** (En collaboration avec Jean CAMUS.) — *Société de Biologie*, 1910, t. LXVIII, p. 512.

De petites quantités d'un sel de plomb (chlorure) mises au contact des centres nerveux par l'intermédiaire du liquide céphalo-rachidien provoque à la dose de 1 à 2 milligrammes des hallucinations, des accidents tétaniques graves avec hydrophobie qui se terminent par la mort. Ces accidents éclatent après une période d'incubation de quelques jours (Jean Camus).

Nous avons essayé de neutraliser le sel de plomb par une solution titrée d'hydrogène sulfuré; injectée immédiatement après le chlorure de plomb, les accidents sont survenus après une incubation plus longue. Dans d'autres expériences, nous avons injecté le sulfure provenant de la précipitation du chlorure par la quantité convenable d'hydrogène sulfuré : le résultat a été le même.

Il est curieux de voir un composé *stable* et *insoluble*, tel que le sulfure de plomb, subir, au niveau même des centres nerveux où il est injecté, des transformations qui le rendent capable de déterminer des accidents toxiques mortels, comparables à ceux qui éclatent après injection d'un sel soluble.

---

# APPENDICE

## THÈSES DE DOCTORAT EN MÉDECINE FAITES SOUS MA DIRECTION

CH. CHEVALIER. — **Détermination de la quantité de sang restant dans le placenta après la délivrance.** Paris, 1901.

P. RENAUT. — **Contribution à l'étude de l'alcoolisme congénital au point de vue expérimental et clinique.** Paris, 1901.

G. VAN VYVE. — **Le fer dans le sang des nouveau-nés.** Paris, 1902.

M[lle] S. FRISON. — **Recherches expérimentales sur l'anesthésie par le chloroforme.** Paris, 1907.

# TABLE DES MATIÈRES

## PREMIÈRE PARTIE

### TITRES SCIENTIFIQUES



## DEUXIÈME PARTIE

### TRAVAUX SCIENTIFIQUES



Paris. — L. MARETHEUX, imprimeur, 1, rue Cassette. — 5705.